

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 6 月 26 日 (26.06.2003)

PCT

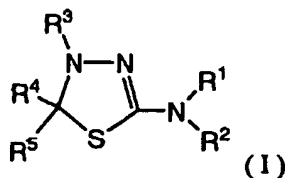
(10) 国際公開番号
WO 03/051854 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 285/135, 417/04, 285/14, A61K 31/433, 31/4439, 31/497, 31/5377, A61P 35/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/12961
- (22) 国際出願日: 2002 年 12 月 11 日 (11.12.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2001-377456 2001 年 12 月 11 日 (11.12.2001) JP
特願 2002-237399 2002 年 8 月 16 日 (16.08.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 Tokyo (JP). 富士写真フイルム株式会社 (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) [JP/JP]; 〒250-0193 神奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地 Kanagawa (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 村形 力 (MURAKATA, Chikara) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 加藤 一彦 (KATO, Kazuhiko) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 太田 義久 (OHTA, Yoshihisa) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 中井 龍一郎 (NAKAI, Ryuichiro) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目 8 番 7 号 京橋日殖ビル 8 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: THIADIAZOLINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: チアジアソリン誘導体



(57) Abstract: An antitumor agent which contains as an active ingredient a thiadiazoline derivative represented by the following general formula (I): [wherein R¹ and R⁴ are the same or different and each represents hydrogen, (un)substituted lower alkyl, (un)substituted lower alkenyl, (un)substituted lower alkynyl, etc.; R⁵ represents an (un)substituted heterocyclic group, (un)substituted aryl, etc.; R² represents -C(=W)R⁶, etc.; and R³ represents hydrogen, -C(=W^A)R^{6A}, etc.] or a pharmacologically acceptable salt of the derivative.

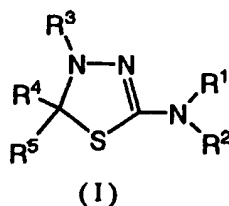
[続葉有]

WO 03/051854 A1



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:



(式中、R¹ および R⁴ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル等を表し、R⁵ は置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリール等を表し、R² は -C(=W)R⁶ 等を表し、R³ は水素原子または -C(=W^A)R^{6A} 等を表す)

上記一般式(I)で表されるチアジアソリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤を提供する。

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

明 細 書

チアジアゾリン誘導体

技術分野

本発明はチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤、および腫瘍の治療に有用なチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。

背景技術

癌の化学療法においてタキサン、ビンカアルカロイド等の微小管作用薬、トポイソメラーゼ阻害剤、アルキル化剤等種々の制癌剤が用いられている。これらは骨髄毒性や神経障害等の副作用や耐性出現の問題等を有していることより、これらを改善した新規制癌剤が常に求められている。

チアジアゾリン誘導体は転写因子スタット6 (STAT6) 活性化阻害活性やインテグリンのアンタゴニスト作用、有害生物防除作用を有することが知られている (特開 2000-229959、WO01/56994、US6235762)。また、抗菌活性、ACE 阻害活性等を有することが知られている [ジャーナル・オブ・バングラディシュ・ケミカル・ソサエティ (J. Bangladesh Chem. Soc.)、5 巻、127 頁 (1992 年)、WO93/22311、特開昭 62-53976]。

発明の開示

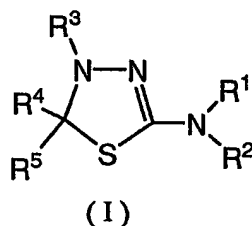
本発明の目的は、ヒト悪性腫瘍、例えば乳癌、胃癌、卵巣癌、大腸癌、肺癌、脳腫瘍、喉頭癌、血液系の癌、膀胱癌および前立腺癌を含む尿生殖管の癌、腎癌、皮膚癌、肝癌、膵癌、子宮癌等の治療等に有用なチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供することにある。また別の目的は、チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤を提供することである。

本発明は、以下の (1) ~ (43) に関する。

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

(1) 一般式(I)



＜式中、

R¹ および R⁴ は同一または異なって、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリール

を表し、

R² は

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、

—C(=W)R⁶ [式中、

Wは

酸素原子または硫黄原子

を表し、

R⁶ は

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、

—NR⁷R⁸ (式中、

R⁷ および R⁸ は同一または異なって、

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基

を表すか、または

R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、

—OR⁹ (式中、

R⁹ は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアリール

を表す) または

—SR¹⁰ (式中、

R¹⁰ は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のアリール

を表す)

を表す]、

—NR¹¹R¹² {式中、

R¹¹ および R¹² は同一または異なって、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは

—C(=O)R¹³ [式中、

R¹³ は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、

$-NR^{7A}R^{8A}$ (式中、 R^{7A} および R^{8A} はそれぞれ前記 R^7 および R^8 と同義である) または

$-OR^{9A}$ (式中、 R^{9A} は前記 R^9 と同義である)

を表す]

を表す} または

$-SO_2R^{14}$ (式中、

R^{14} は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基

を表す)

を表すか、または

R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

R^5 は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリール

を表すか、または

R^4 と R^5 が一緒にあって

$-(CR^{28}R^{29})_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2}-$ {式中、

Q は

単結合、置換もしくは非置換のフェニレンまたはシクロアルキレン

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

を表し、

m_1 および m_2 は同一または異なって

0~4 の整数を表すが、 m_1 と m_2 は同時に 0 とはならず、

R^{28} 、 R^{29} 、 R^{28A} および R^{29A} は同一または異なって、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、

—OR³⁰ [式中、

R³⁰ は

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、

—CONR³¹R³² (式中、

R³¹ および R³² は同一または異なって、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリール

を表す)、

—SO₂NR³³R³⁴ (式中、

R³³ および R³⁴ は同一または異なって、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリール

を表す) または

—COR³⁵ (式中、

R³⁵ は

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリール

を表す)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

を表す]、

—NR³⁶R³⁷ [式中、

R³⁶ および R³⁷ は同一または異なって、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、

—COR³⁸ (式中、

R³⁸ は

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアリールアミノ

を表す) または

—SO₂R³⁹ (式中、

R³⁹ は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリール

を表す)

を表す] または

—CO₂R⁴⁰ (式中、

R⁴⁰ は

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリール

を表す)

を表し、

m1 または m2 が 2 以上の整数であるとき、それぞれの R²⁸、R²⁹、R^{28A}

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

および R^{29A} は同一でも異なってもよく、隣接するふたつの炭素原子に結合する R^{28} 、 R^{29} 、 R^{28A} および R^{29A} はそれぞれ一緒になって結合を形成してもよい} を表し、

R^3 は

水素原子または

$-C(=W^A)R^{6A}$ (式中、 W^A および R^{6A} はそれぞれ前記 W および R^6 と同義である)

を表す>

で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

(2) R^4 が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリールであり、 R^5 が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリールであるか、または R^4 と R^5 が一緒になって $-(CR^{28}R^{29})_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2}-$ を表す上記 (1) 記載の抗腫瘍剤。

(3) R^5 が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである上記 (1) 記載の抗腫瘍剤。

(4) R^5 が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である上記 (1) または (2) 記載の抗腫瘍剤。

(5) R^5 が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のチエニルである上記 (1) または (2) 記載の抗腫瘍剤。

(6) R^4 が置換もしくは非置換の低級アルキルである上記 (1) ~ (5) のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(7) R^4 と R^5 が一緒になって $-(CR^{28}R^{29})_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2}-$ を表す上記 (1) 記載の抗腫瘍剤。

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

(8) R^4 と R^5 が一緒になって $-(CH_2)_{m1}-Q-(CH_2)_{m2}-$ を表す上記 (1) 記載の抗腫瘍剤。

(9) Q が置換もしくは非置換のフェニレンである上記 (7) または (8) 記載の抗腫瘍剤。

(10) R^1 が水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである上記 (1) ~ (9) のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(11) R^1 が水素原子である上記 (1) ~ (9) のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(12) R^2 が $-C(=W)R^6$ である上記 (1) ~ (11) のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(13) R^6 が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである上記 (12) 記載の抗腫瘍剤。

(14) W が酸素原子である上記 (12) または (13) 記載の抗腫瘍剤。

(15) R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する上記 (1) ~ (9) のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

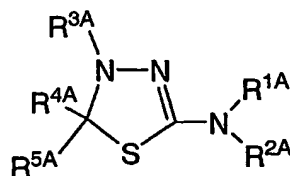
(16) R^3 が $-C(=W^A)R^{6A}$ である上記 (1) ~ (15) のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(17) R^{6A} が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである上記 (16) 記載の抗腫瘍剤。

(18) R^{6A} が低級アルキルである上記 (16) 記載の抗腫瘍剤。

(19) W^A が酸素原子である上記 (16) ~ (18) のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(20) 一般式(IA)



(IA)

{式中、 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} および R^{5A} はそれぞれ前記 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

と同義であるが、

R^{2A}とR^{3A}が同一で-CONHR^{8B} (式中、R^{8B}は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す) であり、かつ

(i) R^{4A}が水素原子であるとき、または

(ii) R^{4A}またはR^{5A}の一方が置換もしくは非置換の低級アルキルであるとき、

R^{4A}またはR^{5A}の他方は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換の低級アルキニルのみを表す

[ただし

(a) R^{1A}、R^{2A}およびR^{3A}が水素原子であり、かつ

R^{4A}またはR^{5A}の一方がメチルであるとき、

R^{4A}またはR^{5A}の他方はフェニル、4-ニトロフェニル、4-アミノフェニル、4-ブロモフェニル、3-ニトロフェニルまたは4-メトキシ-3-ニトロフェニルではなく、

(b) R^{1A}およびR^{2A}が水素原子であり、R^{3A}がアセチルであり、

(i) かつR^{4A}またはR^{5A}の一方がメチルであるとき、

R^{4A}またはR^{5A}の他方はメチル、エチル、フェニル、4-メトキシフェニル、2-ナフチルスルホニルメチル、4-ブロモフェニルスルホニルメチルまたは4-クロロフェニルスルホニルメチルではなく、

(ii) かつR^{4A}が水素原子であるとき、

R^{5A}はフェニル、4-ニトロフェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、4-ジメチルアミノフェニルまたはピリジルではなく、

(c) R^{1A}が水素原子であり、R^{2A}およびR^{3A}がアセチルであり、

(i) かつR^{4A}またはR^{5A}の一方がメチルであるとき、

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

R^{4A}またはR^{5A}の他方はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシル、ヘプチル、フェニル、ベンジル、アセチルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、4-ブロモフェニルスルホニルメチル、4-ブロモフェニルスルホニルエチル、4-クロロフェニルスルホニルメチル、3, 4-ジクロロフェニルスルホニルメチル、3, 4-ジクロロフェニルスルホニルエチル、3, 4-ジメチルフェニルスルホニルメチル、フェニルスルホニルメチル、4-メチルフェニルスルホニルメチル、4-メチルフェニルスルホニルエチル、4-(アセチルアミノ)フェニルスルホニルエチル、4-ブロモフェニルスルホニルエチル、2-(4-メチルフェニルスルホニル)-2-フェニルエチル、2-(4-メチルフェニルチオ)-2-フェニルエチル、2-ナフチルスルホニルエチル、2-ナフチルスルホニルメチル、フェネチル、3-ベンゾイルオキシフェニル、2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3-イル、2-フリル、5-ニトロ-2-フリル、5-メチル-2-フリル、2-チエニル、5-クロロ-2-チエニル、3-アセトキシフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、4-フルオロフェニル、3-アセチルアミノフェニル、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-エチルフェニル、4-メチルフェニル、4-ブロモフェニル、4-ノニルオキシフェニル、4-フェニルフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル、4-(ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ)フェニル、4-(1-メチルベンゾイミダゾール-2-イルアミノ)フェニル、3-ピリジル、2-ナフチル、2-アセチルアミノ-4-アセチル-1, 3, 4-チアジアゾリン-5-イルまたは4-アセチルアミノフェニルスルホニルメチルでは

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

なく、

(ii) かつR^{4A}またはR^{5A}の一方がフェニルであるとき、

R^{4A}またはR^{5A}の他方はフェニル、4-メトキシフェニル、

3, 4-ジメトキシフェニル、4-ニトロフェニル、エトキシカルボニルメチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ブチルまたはアセチルアミノメチルではなく、

(iii) かつR^{4A}またはR^{5A}の一方が2-アセトキシフェニルであるとき、

R^{4A}またはR^{5A}の他方は2-フェニルエテニルではなく、

(iv) かつR^{4A}が水素原子または4-メトキシフェニルであるとき、

R^{5A}は4-メトキシフェニルではなく、

(v) かつR^{4A}が水素原子であるとき、

R^{5A}はフェニル、4-ニトロフェニル、4-クロロフェニル、

4-ジメチルアミノフェニルまたはピリジルではなく、

(vi) かつR^{4A}とR^{5A}が一緒になって-(CH₂)_{m1}-Q-(CH₂)_{m2}- (式中、m1、m2およびQはそれぞれ前記と同義である)を表すとき、

Qが単結合でありかつm1とm2の合計が5であることはなく、

(vii) かつR^{4A}またはR^{5A}の一方が1, 2, 3-トリアセトキシプロピルであるとき、

R^{4A}またはR^{5A}の他方は3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2-キノキサリニルではなく、

(viii) かつR^{4A}またはR^{5A}の一方がエチルであるとき、

R^{4A}またはR^{5A}の他方はエチルではなく、

(d) R^{1A}およびR^{4A}が水素原子であり、かつ

(i) R^{2A}およびR^{3A}が同一でプロピオニルまたはベンゾイルであるとき、または

(ii) R^{2A}がプロピオニルでR^{3A}がアセチルであるとき、

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

- R^{5A}はフェニルではなく、
- (e) R^{1A}およびR^{3A}が水素原子であり、
R^{2A}がアセチルであり、かつ
R^{4A}またはR^{5A}の一方がメチルであるとき、
R^{4A}またはR^{5A}の他方はフェニルまたは3,4-ジクロロフェニル
スルホニルエチルではなく、
- (f) R^{1A}がフェニルであり、R^{2A}およびR^{3A}がアセチルであり、
(i) かつR^{4A}またはR^{5A}の一方がメチルであるとき、
R^{4A}またはR^{5A}の他方は4-アセトキシ-6-メチル-2-オキ
ソ-2H-ピラン-3-イルまたは2-オキシ-2H-1-ベン
ゾピラン-3-イルではなく、
(ii) かつR^{4A}がフェニルであるとき、
R^{5A}はフェニルではなく、
- (g) R^{1A}がメチルであり、R^{2A}およびR^{3A}がアセチルであり、
(i) かつR^{4A}が水素原子であるとき、
R^{5A}はフェニルではなく、
(ii) かつR^{4A}またはR^{5A}の一方がメチルであるとき、
R^{4A}またはR^{5A}の他方はエトキシカルボニルエチルまたはエトキ
シカルボニルプロピルではなく、
- (h) R^{1A}、R^{2A}およびR^{4A}がメチルであり、かつ
R^{5A}がピリジルであるとき、
R^{3A}は-COR^C (式中、R^Cはメチル、クロロメチル、メトキシ、
エトキシカルボニルメチルまたはエトキシカルボニルエチル
を表す) ではなく、
- (j) R^{1A}またはR^{2A}の一方が水素原子であり、
R^{1A}またはR^{2A}の他方がエチルであり、かつ
R^{3A}が水素原子またはアセチルであるとき、

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

- R^{4A}およびR^{5A}は同時にメチルではなく、
- (k) R^{1A}が4-クロロフェニルであり、
R^{2A}が水素原子であり、かつ
R^{4A}またはR^{5A}の一方がメチルであるとき、
R^{4A}またはR^{5A}の他方は(1-メチルベンゾイミダゾール-2-イルアミノ)フェニルではなく、かつ
R^{3A}はアセチルではなく、
- (m) R^{1A}がフェニル、4-クロロフェニル、4-メチルフェニルまたは4-メトキシフェニルであり、
R^{2A}が水素原子であり、かつ
R^{4A}およびR^{5A}がメチルであるとき、
R^{3A}はアセチル、4-クロロフェノキシアセチル、2-クロロフェノキシアセチル、3-メチルフェノキシアセチルまたはフェニルアミノカルボニルではなく、
- (n) R^{2A}およびR^{3A}がアセチルであり、
R^{4A}またはR^{5A}の一方がメチルであり、
- (i) かつR^{4A}またはR^{5A}の他方が1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメチルであるとき、
R^{1A}はシクロヘキシル、ベンジル、フェニル、2-メチルフェニルまたは4-メトキシフェニルではなく、
- (ii) かつR^{4A}またはR^{5A}の他方が2-メチルベンゾイミダゾール-1-イルメチルまたは2-エチルベンゾイミダゾール-1-イルメチルであるとき、
R^{1A}はシクロヘキシル、フェニルまたは4-ブロモフェニルではなく、
- (o) R^{1A}が水素原子であり、
R^{2A}がアセチルであり、かつ

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

R^{4A}およびR^{5A}がメチルであるとき、

R^{3A}はベンゾイルではなく、

(p) R^{1A}またはR^{2A}の一方が水素原子であり、

R^{1A}またはR^{2A}の他方がメチルであり、かつ

R^{4A}およびR^{5A}がともにメチルまたはエチルであるとき、

R^{3A}はアセチル、ベンゾイル、ピバロイル、3-ニトロベンゾイル、2-フルオロベンゾイル、4-フルオロベンゾイル、2-トリフルオロメチルベンゾイルまたは3-トリフルオロメチルベンゾイルではなく、

(q) R^{1A}がメチルであり、

R^{2A}がメチルアミノカルボニルであり、かつ

R^{4A}およびR^{5A}がともにメチルまたはエチルであるとき、

R^{3A}はアセチル、ベンゾイル、ピバロイル、2-フルオロベンゾイル、4-フルオロベンゾイル、2-トリフルオロメチルベンゾイル、3-トリフルオロメチルベンゾイルまたは4-トリフルオロメチルベンゾイルではない] } で表されるチアジアゾリン誘導体または

その薬理学的に許容される塩。

(21) R^{4A} が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換の低級アルケニルであり、R^{5A} が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリールであるか、または R^{4A} と R^{5A} が一緒になって-(CR²⁸R²⁹)_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2}- (式中、R²⁸、R²⁹、R^{28A}、R^{29A}、m1、m2 および Q はそれぞれ前記と同義である) を表す上記 (20) 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(22) R^{5A} が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルである上記 (20) 記載の抗腫瘍剤。

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

(23) R^{5A} が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である上記 (20) または (21) 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(24) R^{5A} が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のチエニルである上記 (20) または (21) 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(25) R^{4A} が置換もしくは非置換の低級アルキルである上記 (20) ~ (24) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(26) R^{4A} が置換低級アルキルである上記 (20) ~ (24) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(27) R^{4A} と R^{5A} が一緒になって $-(CR^{28}R^{29})_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2}-$ (式中、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{28A} 、 R^{29A} 、 $m1$ 、 $m2$ および Q はそれぞれ前記と同義である) を表す上記 (20) 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(28) R^{4A} と R^{5A} が一緒になって $-(CH_2)_{m1}-Q-(CH_2)_{m2}-$ (式中、 $m1$ 、 $m2$ および Q はそれぞれ前記と同義である) を表す上記 (20) 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(29) Q が置換もしくは非置換のフェニレンである上記 (27) または (28) 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(30) R^{1A} が水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである上記 (20) ~ (29) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(31) R^{1A} が水素原子である上記 (20) ~ (29) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(32) R^{2A} が $-C(=W)R^6$ (式中、 W および R^6 はそれぞれ前記と同義である) である上記 (20) ~ (31) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(33) R^6 が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級ア

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

ルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである上記 (32) 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(34) W が酸素原子である上記 (32) または (33) 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(35) R^{1A} と R^{2A} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する上記 (20) ~ (29) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(36) R^{3A} が $-C(=W^A)R^{6A}$ (式中、W^A および R^{6A} はそれぞれ前記と同義である) である上記 (20) ~ (35) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(37) R^{6A} が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである上記 (36) 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(38) R^{6A} が低級アルキルである上記 (36) 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(39) W^A が酸素原子である上記 (36) ~ (38) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(40) 上記 (20) ~ (39) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(41) 上記 (20) ~ (39) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

(42) 抗腫瘍剤の製造のための上記 (20) ~ (39) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(43) 上記 (20) ~ (39) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする悪性腫瘍の治療

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

方法。

以下、一般式(I)および一般式(IA)で表される化合物をそれぞれ化合物(I)および化合物(IA)という。他の式番号の化合物についても同様である。

化合物(I)および化合物(IA)の各基の定義において、

(i) 低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 1~10 のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等があげられる。

ジ低級アルキルアミノの 2 つの低級アルキル部分は、同一でも異なってもよい。

(ii) シクロアルキルとしては、例えば炭素数 3~8 のシクロアルキル、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。

シクロアルキレンとしては、例えば炭素数 3~8 のシクロアルキレン、具体的にはシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン、シクロオクチレン等があげられる。

(iii) 低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2~8 のアルケニル、具体的にはビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル等があげられる。

(iv) 低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2~8 のアルキニル、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル等があげられる。

(v) アリール、アリールオキシおよびアリールアミノのアリール部分としては、例えばフェニル、ナフチル等があげられる。

(vi) 複素環基としては、例えば脂肪族複素環基、芳香族複素環基等があげられる。脂肪族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 5 員または 6 員の単環性脂肪族複素環基、3~8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性脂肪族複素環基等があげられ、具体的にはピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジノ、モルホリノ、オキサゾリニル、ジオキサソラニル、テトラヒドロピラニル等があげられる。芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 5 員または 6 員の単環性芳香族複素環基、3~8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等があげられ、具体的にはフリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピロリル、ピリジル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、ピラニル等があげられる。

(vii) 隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば少なくとも 1 個の窒素原子を含む脂肪族複素環基等があげられる。該少なくとも 1 個の窒素原子を含む脂肪族複素環基は、酸素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでもいてよく、例えばピロリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、アゾリジニル、ベルヒドロアゼピニル、ベルヒドロアゾシニル、スクシンイミジル、ピロリドニル、グルタルイミジル、ピペリドニル等があげられる。

(viii) 置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換シクロアルキル、置換低級アルキルアミノおよび置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

ハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、ニトロ、アジド、シクロアルキル、
アリール、複素環基、
置換アリール（該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリール
における置換基 (xii) と同義である）、
置換複素環基（該置換複素環基における置換基は後記の置換複素環基
における置換基 (xiii) と同義である）、
-CONR¹⁵R¹⁶ 式中、

R¹⁵ および R¹⁶ は同一または異なって、

水素原子、ヒドロキシ、シクロアルキル、低級アルキル、低級ア
ルケニル、アリール、複素環基、
置換アリール（該置換アリールにおける置換基は後記の置換ア
リールにおける置換基 (xii) と同義である）、
置換複素環基（該置換複素環基における置換基は後記の置換複素
環基における置換基 (xiii) と同義である）または
置換低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基として
は、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、

ヒドロキシ、低級アルコキシ、オキソ、カルボキシ、低級アル
コキシカルボニル、アリール、複素環基、

-CONR^{15A}R^{16A} 式中、

R^{15A} および R^{16A} は同一または異なって、

水素原子、ヒドロキシ、低級アルキルまたは
置換低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基
(a) としては、同一または異なって例えば置換数 1~3
の、ヒドロキシ、低級アルコキシ、オキソ、カルボキシ、
低級アルコキシカルボニル、アリール、複素環基、アミノ、
低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ等があげられ
る）

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

を表すか、または

R^{15A} と R^{16A} が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基を形成する]、

— $NR^{41}R^{42}$ [式中、

R^{41} および R^{42} は同一または異なって、

水素原子、低級アルキル、低級アルカノイル、アロイル、アリール、複素環基、

置換低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換低級アルカノイル（該置換低級アルカノイルにおける置換基（b）としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、ヒドロキシ、低級アルコキシ、オキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ等があげられる）、

置換アロイル（該置換アロイルにおける置換基は前記置換低級アルカノイルにおける置換基（b）と同義である）、

置換アリール（該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基（xii）と同義である）または置換複素環基（該置換複素環基における置換基は後記の置換複素環基における置換基（xiii）と同義である）

を表すか、または

R^{41} と R^{42} が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基もし

くは置換複素環基（該隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基は後記の隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基（xiii）と同義である）

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

を形成する]

等があげられる}.

を表すか、または

R^{15} と R^{16} が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基もしくは置換複素環基（該隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基は後記の隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基 (xiii) と同義である）

を形成する>、

$-\text{CO}_2\text{R}^{26}$ {式中、

R^{26} は

水素原子、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、

置換アリール（該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基 (xii) と同義である）または

置換低級アルキル [該置換低級アルキルにおける置換基 (c) と

しては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、

ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、オキソ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリール、複素環基、

$-\text{CONR}^{15\text{B}}\text{R}^{16\text{B}}$ (式中、 $\text{R}^{15\text{B}}$ および $\text{R}^{16\text{B}}$ はそれぞれ前記 R^{15} および R^{16} と同義である)、

$-\text{NR}^{41\text{A}}\text{R}^{42\text{A}}$ (式中、 $\text{R}^{41\text{A}}$ および $\text{R}^{42\text{A}}$ はそれぞれ前記 R^{41} および R^{42} と同義である)

等があげられる]

を表す}、

$-\text{COR}^{26\text{A}}$ (式中、 $\text{R}^{26\text{A}}$ は前記 R^{26} と同義である)、

$-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ < 式中、

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

R¹⁷ および R¹⁸ は同一または異なって、

水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、アロイル、アリール、
複素環基、シクロアルキル、アラルキルオキシカルボニル、
置換低級アルキル {該置換低級アルキルにおける置換基 (d) と
しては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、

ヒドロキシ、低級アルコキシ、オキソ、カルボキシ、低級アル
コキシカルボニル、アリール、複素環基、

置換アリール (該置換アリールにおける置換基は後記の置換ア
リールにおける置換基 (xii) と同義である)、

置換複素環基 (該置換複素環基における置換基は後記の置換複
素環基における置換基 (xiii) と同義である)、

-O(CH₂CH₂O)_nR¹⁹ (式中、n は 1~15 の整数を表し、R¹⁹ は
低級アルキルを表す)、

-CONR^{15C}R^{16C} (式中、R^{15C} および R^{16C} はそれぞれ前記 R¹⁵
および R¹⁶ と同義である)、

-SO₂R²⁴ [式中、

R²⁴ は

低級アルキル、アリールまたは

置換アリール (該置換アリールにおける置換基は後記の
置換アリールにおける置換基 (xii) と同義である)

を表す]、

-NR^{41B}R^{42B} (式中、R^{41B} および R^{42B} はそれぞれ前記 R⁴¹ およ
び R⁴² と同義である)

等があげられる}、

置換アリール (該置換アリールにおける置換基は後記の置換ア
リールにおける置換基 (xii) と同義である)、

置換複素環基 (該置換複素環基における置換基は後記の置換複素

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

環基における置換基 (xiii) と同義である)、

—COR^{26B} {式中、

R^{26B} は

低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、
置換低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は前
記置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、
置換アリール (該置換アリールにおける置換基は後記の置換
アリールにおける置換基 (xii) と同義である)、

—NR^{26C}R^{26D} (式中、R^{26C} および R^{26D} は同一または異なっ
て、それぞれ前記 R²⁶ と同義である) または

—OR²⁷ [式中、

R²⁷ は

低級アルキル、アリール、
置換低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基
は前記置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義で
ある) または
置換アリール (該置換アリールにおける置換基は後記の
置換アリールにおける置換基 (xii) と同義である)

を表す]

を表す} または

—SO₂R^{26E} (式中、R^{26E} は前記 R²⁶ と同義である) を表すか、ま
たは

R¹⁷ と R¹⁸ が隣接する窒素原子と一緒にあって複素環基もしくは置
換複素環基 (該隣接する窒素原子と一緒にあって形成される置換
複素環基における置換基は後記の隣接する窒素原子と一緒になっ
て形成される置換複素環基における置換基 (xiii) と同義である)

を形成する>、

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

—N⁺R²⁰R²¹R²²X[•] (式中、

R²⁰ および R²¹ は同一または異なって、低級アルキルを表すか、または R²⁰ と R²¹ が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基を形成し、

R²² は低級アルキルを表し、

X は塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表す)、

—OR²³ {式中、

R²³ は

低級アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環基、

置換アリール (該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基 (xii) と同義である)、

置換複素環基 (該置換複素環基における置換基は後記の置換複素環基における置換基 (xiii) と同義である)、

置換低級アルキル [該置換低級アルキルにおける置換基 (e) としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、

ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、オキソ、カルボキシ、

低級アルコキシカルボニル、アリール、複素環基、

置換アリール (該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基 (xii) と同義である)、

置換複素環基 (該置換複素環基における置換基は後記の置換複素環基における置換基 (xiii) と同義である)、

—O(CH₂CH₂O)_{nA}R^{19A} (式中、nA および R^{19A} はそれぞれ前記 n および R¹⁹ と同義である)、

—CONR^{15D}R^{16D} (式中、R^{15D} および R^{16D} はそれぞれ前記 R¹⁵ および R¹⁶ と同義である)、

—NR^{41C}R^{42C} (式中、R^{41C} および R^{42C} はそれぞれ R⁴¹ および R⁴² と同義である)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

等があげられる]、

—COR^{26F} (式中、R^{26F} は前記 R²⁶ と同義である) または

—CONR^{15E}R^{16E} (式中、R^{15E} および R^{16E} はそれぞれ前記 R¹⁵ および R¹⁶ と同義である)

を表す]、

—SR^{23A} (式中、R^{23A} は前記 R²³ と同義である)、

—SO₂R²⁵ [式中、

R²⁵ は

低級アルキル、シクロアルキル、アリール、

置換低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、

置換アリール (該置換アリールにおける置換基は後記の置換アリールにおける置換基 (xii) と同義である) または

—NR^{15F}R^{16F} (式中、R^{15F} および R^{16F} はそれぞれ前記 R¹⁵ および R¹⁶ と同義である)

を表す]

—OSO₂R^{25A} (式中、R^{25A} は前記 R²⁵ と同義である)

等があげられる。

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコシカルボニル、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分、アリールおよびアロイルのアリール部分、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、複素環基ならびに隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基は、それぞれ前記低級アルキル (i)、アリール (v)、シクロアルキル (ii)、低級アルケニル (iii)、低級アルキニル (iv)、複素環基 (vi) および隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基 (vii) と同義である。また、ここで示した低級アルカノイルの低級アルキル部分は、前記低級アルキル (i) と同義であり、ハロゲン (ix) はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素の各原子を表し、アラルキル

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

オキシカルボニルのアラルキル部分 (xi) としては、例えば炭素数 7~15 のアラルキル、具体的にはベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル等があげられる。

(xii) 置換アリール、置換アリールオキシ、置換アリールアミノおよび置換フェニレンにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、

ハロゲン、低級アルキル、ニトロ、オキシ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ、低級アルカノイル、低級アルカノイルアミノ、低級アルカノイルオキシ、アリール、アリールスルホニル、複素環アミノ、アロイル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、シアノ、メチレンジオキシ、置換低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基 (f) としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、ハロゲン、オキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ等があげられる）、

置換アリールスルホニル（該置換アリールスルホニルにおける置換基は前記置換基 (f) と同義である）、

置換複素環アミノ（該置換複素環アミノにおける置換基は前記置換基 (f) と同義である）、

等があげられる。

ここで示した低級アルキル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ（該ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシの 2 つの低級アルキル部分は、同一でも異なってもよい）、低級アルコキシカルボニルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分、複素環アミノの複素環基部分、アリール、アリールスルホニルおよびアロイルのアリール部分ならびにハロゲンは、それぞれ前記低級アルキル

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

(i)、複素環基 (vi)、アリール (v) およびハロゲン (ix) と同義である。また、ここで示した低級アルカノイル、低級アルカノイルアミノおよび低級アルカノイルオキシの低級アルカノイル部分 (x) としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2~9 のアルカノイル、具体的にはアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル等があげられる。

(xiii) 置換複素環基および隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基としては、前記置換アリールにおける置換基 (xii) の定義であげた基に加え、オキシ等があげられる。

化合物(I)および化合物(IA)の薬理学的に許容される塩は、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、コハク酸塩等の有機酸塩等があげられ、金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、アンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、アミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

次に化合物(I)および化合物(IA)の製造法について説明する。

なお、以下に示す製造法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および脱離方法 [例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981 年)] 等を用いることにより、目的化合物を得るこ

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

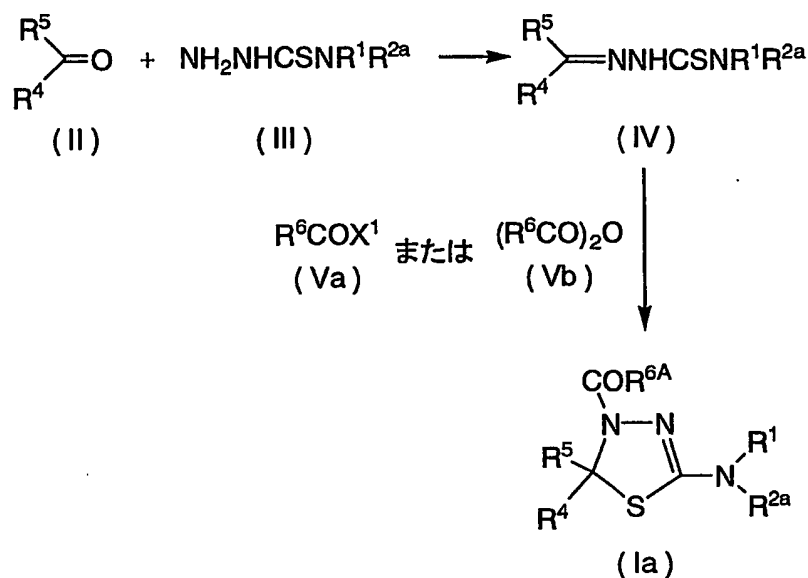
とができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

化合物(I)は、以下の反応工程に従い製造することができる。

また、化合物(IA)についても、以下に示す化合物(I)の製造法と同様にして製造することができる。

製造法 1

化合物(I)のうち、 R^2 が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルであるか、または R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成し、 R^3 が $-C(=O)R^{6A}$ である化合物(Ia)は、公知の方法[例えばジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.)、21 巻、599 頁 (1984 年) 等] に準じて、化合物(II)と化合物(III)から、化合物(IV)を経て合成することができる。



(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^{6A} はそれぞれ前記と同義であり、 X^1 は前記 X と同義であり、 R^{2a} は前記 R^2 の定義のうち水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルを表すか、または R^1 と R^{2a}

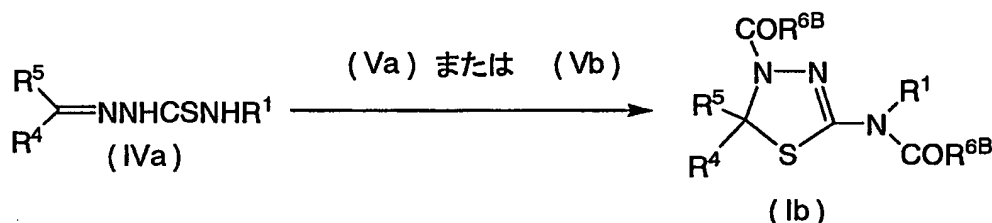
WO 03/051854

PCT/JP02/12961

が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)

製造法 2

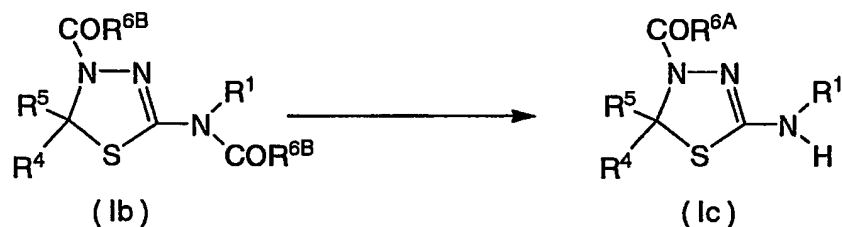
化合物(I)のうち、 R^2 および R^3 が同一で、 $-C(=O)R^{6B}$ (式中、 R^{6B} は前記 R^6 と同義である) である化合物(Ib)は、製造法 1 で得られる化合物(IV)のうち R^{2a} が水素原子である化合物(IVa)と化合物(Va)または化合物(Vb)から、公知の方法 [例えばジャーナル・オブ・バングラディシュ・ケミカル・ソサエティ (J. Bangladesh Chem. Soc.)、5 巻、127 頁 (1992 年)、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、45 巻、1473 頁 (1980 年)、東独特許 243930 等] に準じて合成することができる。



(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 および R^{6B} はそれぞれ前記と同義である)

製造法 3

化合物(Ia)のうち、 R^2 が水素原子であり、 R^3 が $-C(=O)R^{6A}$ である化合物(Ic)は、製造法 2 で得られる化合物(Ib)から、次の工程により合成することができる。



(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^{6A} および R^{6B} はそれぞれ前記と同義である)

化合物(Ib)を、例えば N, N-ジメチルホルムアミド等の反応に不活性な溶媒中、適当な塩基、例えば水素化ナトリウム等の存在下、 $0^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ の間の温度で、10 分間～10 時間処理することにより化合物(Ic)を得ることができる。塩基は化合物(Ib)に対し、好ましくは 1～5 当量用いられる。

また、化合物(Ic)は以下の方法によっても合成することができる。

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

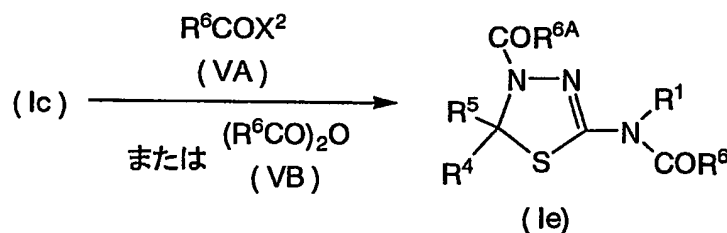
化合物(Ib)を、例えば含水または無水エタノール、アセトニトリル、クロロホルム等の反応に不活性な溶媒中、適当な塩基、例えばヒドラジン—水和物、水酸化ナトリウム水溶液等の存在下、0℃～50℃の間の温度で、1～10時間処理することにより化合物(Ic)を得ることができる。塩基は化合物(Ib)に対し、好ましくは2～10当量用いられる。

またさらに、化合物(Ic)は以下の方法によっても合成することができる。

化合物(Ib)を、例えばメタノール、tert-ブタノール等の溶媒中、還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム等の存在下、必要に応じて塩化セリウム七水和物等の存在下、-10℃～100℃の間の温度で、0.1～15時間処理することにより化合物(Ic)を得ることができる。還元剤は化合物(Ib)に対し、好ましくは1～200当量用いられる。

製造法 4

化合物(I)のうち、R² が-C(=O)R⁶ であり、R³ が-C(=O)R^{6A} である化合物(Ie)は、製造法 1 または製造法 3 で得られる化合物(Ic)から、次の工程により合成することができる。



(式中、R¹、R⁴、R⁵、R⁶ および R^{6A} はそれぞれ前記と同義であり、X² は前記 X と同義である)

化合物(Ic)を、例えばアセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等の反応に不活性な溶媒中、適当な塩基、例えばピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)、水素化ナトリウム等の存在下、化合物(VA)または化合物(VB)と、0℃～120℃の間の温度で、2～12時間反応させることにより化合物(Ie)を得ることができる。化合物(Ic)に対し、塩基および化合物(VA)または化合物(VB)は、好ましくはそれぞれ 1～3

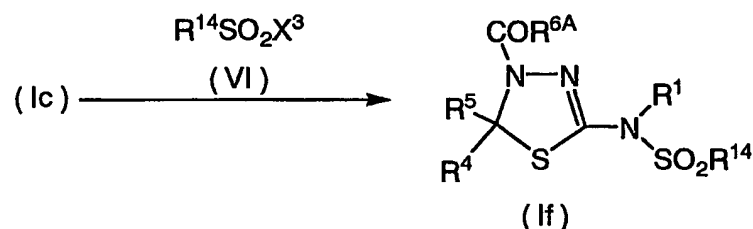
WO 03/051854

PCT/JP02/12961

当量用いられる。

製造法 5

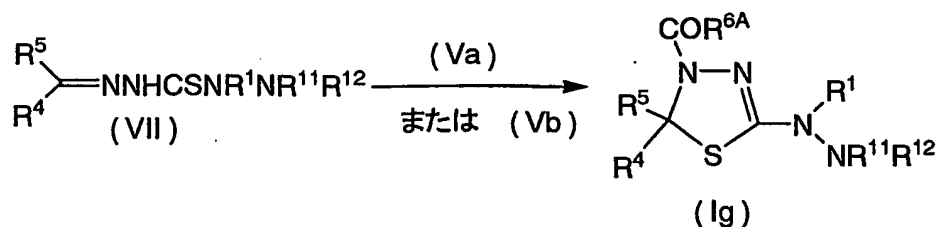
化合物(I)のうち、 R^2 が $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ であり、 R^3 が $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6A}$ である化合物(I_f)は、製造法 1 または製造法 3 で得られる化合物(I_c)から、例えば新実験化学講座、14 巻、1803 頁 (丸善株式会社、1978 年発行) 等に記載の方法に準じて合成することができる。



(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^{6A} および R^{14} はそれぞれ前記と同義であり、 X^3 は前記 X と同義である)

製造法 6

化合物(I)のうち、 R^2 が $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ であり、 R^3 が $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6A}$ である化合物(I_g)は、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Indian J. Chem.)、セクション B、31B(8)巻、547 頁 (1992 年) に記載の方法に準じて得られる化合物(VII)から、例えばインディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Indian J. Chem.)、セクション B、31B(8)巻、547 頁 (1992 年)、フォスフォラス・サルファー・アンド・シリコン・アンド・ザ・リレイテッド・エレメンツ (Phosphorus Sulfur & Silicon & Related Elements)、122 巻、307 頁 (1997 年) 等に記載の方法に準じて合成することができる。



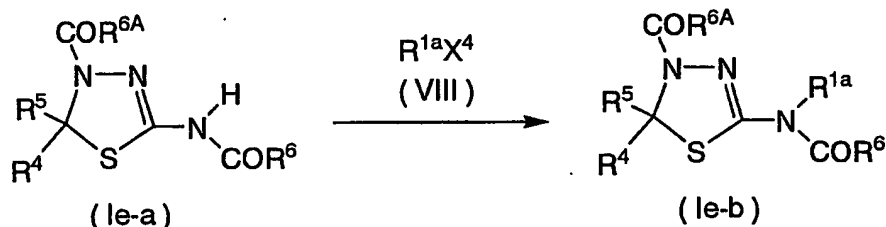
(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^{6A} 、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ前記と同義である)

製造法 7

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

化合物(Ie)のうち、 R^1 が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである化合物(Ie-b)は、製造法 4 で得られる化合物(Ie)のうち R^1 が水素原子である化合物(Ie-a)から、次の工程により合成することができる。



(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^{6A} はそれぞれ前記と同義であり、 X^4 は前記 X と同義であり、 R^{1a} は前記 R^1 の定義のうち置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルを表す)化合物(Ie-a)を、例えば N, N-ジメチルホルムアミド等の反応に不活性な溶媒中、適当な塩基、例えば水素化ナトリウム存在下、化合物(VIII)と 0°C~室温の間の温度で、1~24 時間反応させることにより化合物(Ie-b)を得ることができる。塩基および化合物(VIII)は、化合物(Ie-a)に対して、好ましくはそれぞれ 2~5 当量および 2~3 当量用いられる。

製造法 8

化合物(I)のうち、 R^3 が水素原子である化合物(Ih)は、例えばホスホラス、サルファ・アンド・シリコン・アンド・ザ・リレーテッド・エレメンツ (Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements)、122 巻、307 頁 (1997 年)、ヒミカ・ベリヒテ (Chem. Ber.)、123 巻、691 頁 (1990 年)等に記載の方法またはそれらに準じて合成することができる。

製造法 9

化合物(I)のうち、 R^2 および/または R^3 がそれぞれ $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^6$ および/または $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{6A}$ である化合物(Ij)は、上記製造法 1~7 で得られる化合物(Ia)~化合物(Ih)のうち、それぞれ対応する R^2 および/または R^3 がそれぞれ $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ およ

WO 03/051854

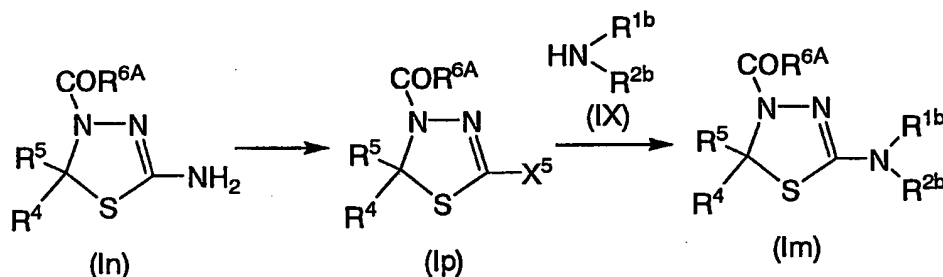
PCT/JP02/12961

び／または $-C(=O)R^{6A}$ である化合物(Ik)をチオン化することにより合成することができる。

例えば化合物(Ik)を、トルエン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、適当なチオン化剤、例えば2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスホエタン-2,4-ジスルフィド(ローソンス試薬; Lawesson's reagent)、五硫化リン等で、室温～溶媒の沸点の間の温度で、1～24時間処理することにより化合物(Ij)を得ることができる。チオン化剤は、化合物(Ik)に対して、好ましくは2～10当量用いられる。

製造法10

化合物(I)のうち、 R^3 が $-C(=O)R^{6A}$ であり、 R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する化合物(Im)は、製造法1で得られる化合物(Ia)のうち R^1 および R^{2a} が水素原子である化合物(In)または製造法3で得られる化合物(Ic)のうち R^1 が水素原子である化合物(In)から、次の工程により合成することができる。



(式中、 R^4 、 R^5 および R^{6A} はそれぞれ前記と同義であり、 X^5 は前記Xと同義であり、 R^{1b} および R^{2b} は隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を表し、該隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基は前記隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基(vii)と同義であり、隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基における置換基は前記複素環基における置換基(xiii)と同義である)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

化合物(Ip)は、化合物(In)から、例えばケミカル・コミュニケーション (Chem. Commun.)、8 巻、873 頁 (1998 年) 等に記載の方法でまたはそれらに準じて得ることができる。

化合物(Ip)を、例えばジクロロメタン等の反応に不活性な溶媒中、化合物(IX)と 0°C~60°Cの間の温度で、10 分間~24 時間反応させることにより化合物(Im)を得ることができる。化合物(IX)は、化合物(Ip)に対して、好ましくは 2~50 当量用いられる。

また、化合物(Im)は製造法 4 で得られる化合物(Ie)のうち、R¹ が水素原子であり、R⁶ がカルボキシル基で置換されたアルキル基である化合物(Ie-c)から、例えばシンセシス・スツツツガルト (Synthesis-Stuttgart)、5 巻、420 頁 (1991 年) に記載の方法でまたはそれらに準じて合成することもできる。

また、化合物(Im)は化合物(Ie)のうち、R¹ が水素原子であり、R⁶ がハロゲンで置換されたアルキル基である化合物(Ie-d)から、例えば新実験化学講座、14 巻、1174 頁 (丸善株式会社、1978 年発行) 等に記載の方法でまたはそれらに準じて合成することもできる。

さらに、化合物(I)のうち、R³ が -C(=S)R^{6A} であり、R¹ と R² が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する化合物(Ij-a)は、化合物(Im)から上記製造法 9 と同様にして得ることができる。

化合物(I)における R¹、R²、R³、R⁴ または R⁵ に含まれる官能基の変換は、上記工程以外にも公知の他の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック (Larock) 著 (1989 年) 等] によっても行うことができる。

上記の方法を適宜組み合わせて実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物(I)を得ることができる。

上記製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、シリカゲルクロマトグラフィー等の各種クロマトグラ

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

フィー等に付して精製単離することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物(I)の中には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体、互変異性体等が存在するものもあるが、これらを含め、すべての可能な異性体およびそれらの混合物が本発明の抗腫瘍剤に用いられる。

化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁させて、適当な酸または塩基を加えることにより塩を形成させて単離すればよい。

また、化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の抗腫瘍剤に用いられる。

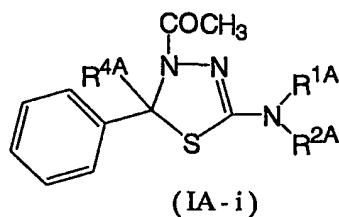
本発明によって得られる化合物(IA)の具体例を第1表～第10表に示す。ただし、本発明の化合物はこれらに限定されることはない。



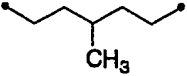
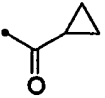
また、本発明の抗腫瘍剤には第1表～第10表にあげた化合物も使用されるが、それらの他に本発明で使用される化合物の具体例を第11表～第13表に示す。ただし、本発明に使用される化合物はこれらに限定されることはない。

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

第 1 表

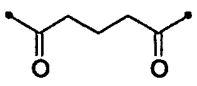
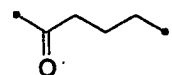
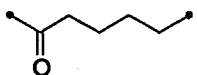
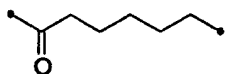


実施例 番号	化合物 番号	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{4A}
2	2	-H	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₃
4	4	-H	-COCH ₃	-CH(CH ₃) ₂
5	5	-H	-COCH ₃	
7	7	-CH ₃	-COCH ₃	-CH ₃
8	8	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃
8	9	-CH ₂ CH ₃	-COCH ₃	-CH ₃
9	10	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₃
9	11	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-COCH ₃	-CH ₃
129	136	-H	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	-CH ₃
130	137	-H	-CON(CH ₃) ₂	-CH ₃
131	138			-CH ₃
132	139			-CH ₃
133	140	-H	-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
134	141	-H	-COCH=CHCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
135	142	-H		-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
136	143	-H	-COC(CH ₃) ₂ OCOCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
137	144	-H	-COC(CH ₃) ₂ OH	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
138	145	-H	-COCH ₂ OCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

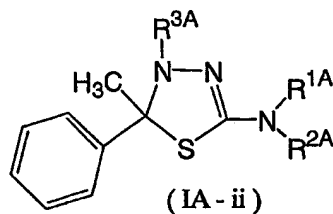
第1表 (続き)

実施例 番号	化合物 番号	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{4A}
139	146	-H	-COCH ₂ Cl	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
140	147	-H	-COCH ₂ N(CH ₃) ₂	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
141	148	-H	-CO(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
142	149	-H	-CO(CH ₂) ₃ CO ₂ H	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
143	150			-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
144	151	-H	-CO(CH ₂) ₃ Br	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
145	152			-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
146	153	-H	-CO(CH ₂) ₄ Br	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
147	154			-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
148	155	-H	-CO(CH ₂) ₅ Br	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
149	156			-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

第 2 表



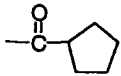
実施例 番号	化合物 番号	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}
10	12	-CH ₂ Ph	-CH ₂ Ph	-COCH ₃
10	13	-CH ₂ Ph	-COCH ₃	-COCH ₃
12	15	-CH ₃	-H	-COCH ₃
13	16	-CH ₃	-CH ₃	-COCH ₃
14	17	-CH ₃	-H	-COCH ₂ CH ₃
15	18	-CH ₃	-COCH ₃	-COCH ₂ CH ₃
16	19	-CH ₃	-COCH ₂ CH ₃	-COCH ₂ CH ₃
17	20	-CH ₃	-CO(CH ₂) ₂ CH ₃	-CO(CH ₂) ₂ CH ₃
18	21	-CH ₃	-COCH(CH ₃) ₂	-COCH(CH ₃) ₂
76	79	-CH ₂ CH=CH ₂	-COCH ₃	-COCH ₃
77	80	-CH ₂ CH=CH ₂	-H	-COCH(CH ₃) ₂
77	81	-CH ₂ CH=CH ₂	-COCH ₃	-COCH(CH ₃) ₂
78	82	-H	-COC(CH ₃) ₃	-COC(CH ₃) ₃
79	83	-CH ₃	-H	-COCH(CH ₃) ₂
79	84	-CH ₃	-COCH ₃	-COCH(CH ₃) ₂
80	85	-H	-COCH(CH ₃) ₂	-COCH(CH ₃) ₂
81	86	-H	-H	-COCH(CH ₃) ₂
81	87	-H	-COCH ₃	-COCH(CH ₃) ₂

*Ph : フェニル

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

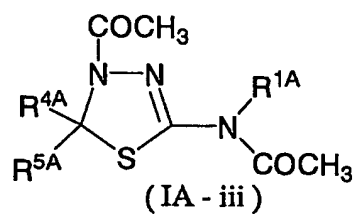
第 2 表 (続き)

実施例 番号	化合物 番号	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}
82	88	·H	·COCH(CH ₃) ₂	·COCH ₃
83	89	·H		·COCH ₃
84	90	·H	·H	·COCH ₂ CH(CH ₃) ₂
84	91	·H	·COCH(CH ₃) ₂	·COCH ₂ CH(CH ₃) ₂
85	92	·H	·COCH ₃	·COC(CH ₃) ₃
86	93	·H	·COC(CH ₃) ₃	·COCH ₃

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

第3表




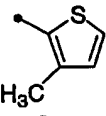
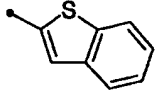


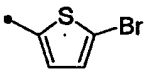
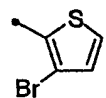
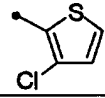
実施例 番号	化合物 番号	R ^{1A}	R ^{4A}	R ^{5A}
22	25	-H	-CH ₃	-CH=CHPh
23	26	-H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
24	27	-H		
25	28	-H		
26	29	-H		
28	31	-H		
29	32	-H	-CH ₃	
30	33	-H	-CH ₃	
31	34	-H	-CH ₃	
32	35	-H	-CH ₃	
33	36	-H	-CH ₃	
34	37	-H	-CH ₃	
35	38	-H	-CH ₃	

*Ph : フェニル

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

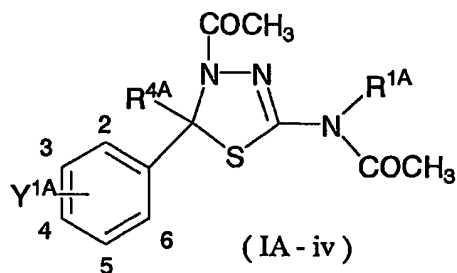
第3表 (続き)

実施例 番号	化合物 番号	R ^{1A}	R ^{4A}	R ^{5A}
38	41	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	
39	42	-H	-CH ₃	
40	43	-H	-CH ₃	
41	44	-H	-CH ₃	
42	45	-H	-CH ₃	
125	132	-H	-CH ₃	
126	133	-H	-CH ₃	
127	134	-H	-CH ₃	

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

第 4 表



実施例 番号	化合物 番号	R ^{1A}	R ^{4A}	Y ^{1A} (置換位置)
43	46	-H	-CH ₃	-CH ₃ (2)
44	47	-H	-CH ₃	-CH ₃ (3)
45	48	-H	-CH ₃	-CH ₃ (4)
46	49	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃ (2)
47	50	-H	-CH ₃	-OCH ₃ (2)
48	51	-H	-CH ₃	-OCH ₃ (3)
50	53	-H	-CH ₃	-F (2)
51	54	-H	-CH ₃	-F (3)
52	55	-H	-CH ₃	-F (4)
53	56	-H	-CH ₃	-Cl (2)
54	57	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-Cl (2)
55	58	-H	-CH ₃	-Cl (3)
56	59	-H	-CH ₃	-Cl (4)
57	60	-H	-CH ₃	-Br (2)
58	61	-H	-CH ₃	-OCOCH ₃ (2)
60	63	-H	-H	-OCOCH ₃ (3)
61	64	-H	-CH ₃	-OCOCH ₃ (4)
62	65	-H	-CH ₃	-NO ₂ (2)

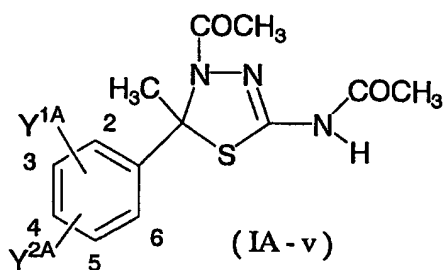
WO 03/051854

PCT/JP02/12961

第4表 (続き)

実施例 番号	化合物 番号	R ^{1A}	R ^{4A}	Y ^{1A} (置換位置)
65	68	-H	-CH ₃	-OH (2)
66	69	-H	-CH ₃	-OH (3)
67	70	-H	-CH ₃	-OH (4)
68	71	-H	-CH ₃	-CN (3)
69	72	-H	-CH ₃	-CN (4)
70	73	-H	-CH ₃	-CF ₃ (3)
71	74	-H	-CH ₃	-COOH (2)
118	125	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-OCOCH ₃ (3)
119	126	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-OH (3)
120	127	-H	-CH ₃	-OCONHCH ₂ CH ₃ (3)

第5表

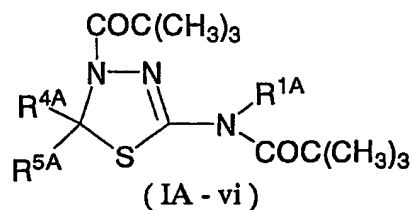


実施例 番号	化合物 番号	Y ^{1A} (置換位置)	Y ^{2A} (置換位置)
72	75	-OCH ₃ (2)	-OCH ₃ (6)
73	76	-OH (3)	-OH (5)
74	77	-OH (3)	-OH (4)
75	78	-CH ₃ (2)	-CH ₃ (4)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

第 6 表



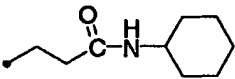
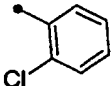
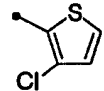
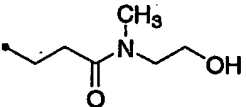
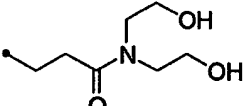
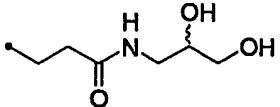
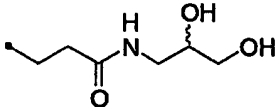
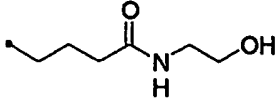
実施例 番号	化合物番 号	R ^{1A}	R ^{4A}	R ^{5A}
87	94	-H	-CH ₂ CH ₃	-Ph
88	95	-H	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-Ph
89	96	-CH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-Ph
90	97	-H	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₂ CH ₃	-Ph
91	98	-H	-CH ₂ OCH ₃	-Ph
92	99	-H	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-Ph
94	101	-H	-CH ₂ NHCOCF ₃	-Ph
97	104	-H	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	-Ph
98	105	-H	-(CH ₂) ₂ COOCH ₃	-Ph
99	106	-H	-(CH ₂) ₂ COOH	-Ph
100	107	-H	-(CH ₂) ₂ CONH ₂	-Ph
101	108	-H	-(CH ₂) ₂ CONHOH	-Ph
102	109	-H	-(CH ₂) ₂ CONHCH ₃	-Ph
103	110	-H	-(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) ₂	-Ph
104	111	-H	-(CH ₂) ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH	-Ph

*Ph : フェニル

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

第6表 (続き)

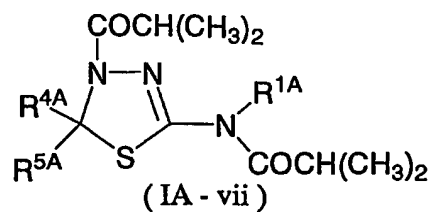
実施例 番号	化合物番 号	R ^{1A}	R ^{4A}	R ^{5A}
105	112	-H	$-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	-Ph
106	113	-H		-Ph
107	114	-H	$-(\text{CH}_2)_3\text{COOCH}_3$	-Ph
108	115	-H	$-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	-Ph
109	116	-H	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONHCH}_3$	-Ph
110	117	-H	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}_2$	-Ph
123	130	-H	-CH ₃	
128	135	-H	-CH ₃	
154	161	-H		-Ph
155	162	-H		-Ph
156	163	-H		-Ph
156	164	-H		-Ph
157	165	-H		-Ph
158	166	-H	$-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	-Ph
159	167	-H	$-(\text{CH}_2)_3\text{OSO}_2\text{NH}_2$	-Ph

*Ph: フェニル、化合物 164: 化合物 163 の異性体

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

第 7 表



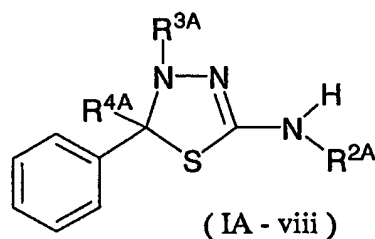
実施例番号	化合物番号	R ^{1A}	R ^{4A}	R ^{5A}
93	100	-H	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-Ph
95	102	-COCH(CH ₃) ₂	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-Ph
96	103	-H	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-Ph
121	128	-H	-CH ₃	
122	129	-H	-CH ₃	
124	131	-H	-CH ₃	

*Ph : フェニル

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

第 8 表

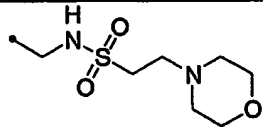
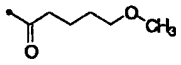
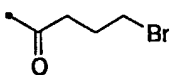


実施例番 号	化合物 番号	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}
111	118	-H	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
112	119	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
113	120	-H	-COC(CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
114	121	-CO(CH ₂) ₅ Br	-COC(CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
115	122	-CO(CH ₂) ₅ N ₃	-COC(CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
116	123	-CO(CH ₂) ₅ NH ₂	-COC(CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
117	124	-CO(CH ₂) ₅ NHCOCH ₃	-COC(CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
150	157	-H	-COC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
151	158	-CO(CH ₂) ₃ Br	-COC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
153	160	-COC(CH ₃) ₃	-CSCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
160	168	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₂ Cl
160	169	-COCH ₃	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₂ Cl
161	170	-COC(CH ₃) ₃	-COCH ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH=CH ₂
161	171	-COC(CH ₃) ₃	-COC(CH ₃) ₃	-CH ₂ NHSO ₂ CH=CH ₂

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

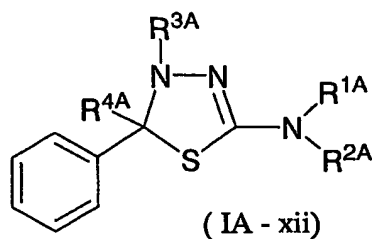
第 8 表 (続き)

実施例 番号	化合物 番号	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}
162	172	$\cdot\text{COC}(\text{CH}_3)_3$	$\cdot\text{COCH}_3$	
163	173	$\cdot\text{COC}(\text{CH}_3)_3$	$\cdot\text{COCH}_3$	$\cdot\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$
164	174	$\cdot\text{COC}(\text{CH}_3)_3$	$\cdot\text{COCH}_3$	$\cdot\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
165	175	$\cdot\text{COC}(\text{CH}_3)_3$	$\cdot\text{COCH}_3$	$\cdot\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$
166	176	$\cdot\text{COC}(\text{CH}_3)_3$	$\cdot\text{COC}(\text{CH}_3)_3$	$\cdot\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$
167	177	$\cdot\text{COC}(\text{CH}_3)_3$	$\cdot\text{COC}(\text{CH}_3)_3$	$\cdot\text{CH}_2\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
168	178	$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{COCH}_3$	$\cdot(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
169	179	$\cdot\text{COC}(\text{CH}_3)_3$	$\cdot\text{COCH}_3$	$\cdot(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
170	180	$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$	$\cdot(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
171	181	$\cdot\text{COC}(\text{CH}_3)_3$	$\cdot\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$	$\cdot(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
174	184		$\cdot\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$	$\cdot(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
175	185	$\cdot\text{COCH}_2\text{CH}_3$	$\cdot\text{COCH}_2\text{CH}_3$	$\cdot(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
176	186	$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{COCH}_2\text{CH}_3$	$\cdot(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
177	187	$\cdot\text{COC}(\text{CH}_3)_3$	$\cdot\text{COCH}_2\text{CH}_3$	$\cdot(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
180	190	$\cdot\text{H}$	$\cdot\text{COC}(\text{CH}_3)_3$	$\cdot(\text{CH}_2)_2\text{COOCH}_3$
181	191		$\cdot\text{COC}(\text{CH}_3)_3$	$\cdot(\text{CH}_2)_2\text{COOCH}_3$

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

第 9 表

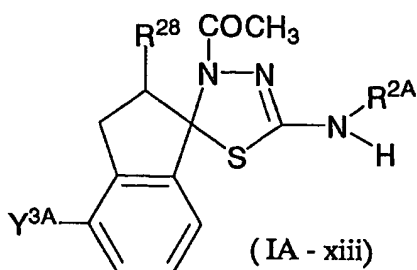


実施例番 号	化合物 番号	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}
152	159			-COC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
172	182			-COCH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
173	183			-COCH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
178	188			-COCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
179	189			-COCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃
182	192			-COC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ COOCH ₃
183	193			-COC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ COOH
184	194			-COC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH

WO 03/051854

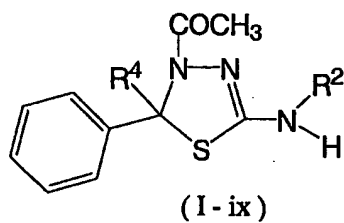
PCT/JP02/12961

第10表



実施例番号	化合物番号	R ^{2A}	R ²⁸	Y ^{3A}
185	195	·COC(CH ₃) ₃	·OCOCH ₃	·H
186	196	·COC(CH ₃) ₃	·OH	·H
187	197	·H	·H	·OCOCH ₃
188	198	·COC(CH ₃) ₃	·H	·OCOCH ₃
189	199	·COC(CH ₃) ₃	·H	·OH

第11表



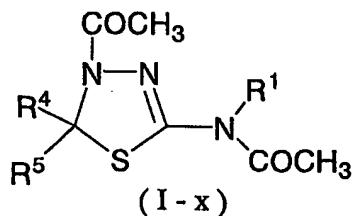
実施例番号	化合物番号	R ²	R ⁴
1	1	·COCH ₃	·CH ₃
3	3	·COCH ₃	·(CH ₂) ₃ CH ₃
6	6	·COCH ₃	·Ph
11	14	·H	·CH ₃

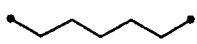


*Ph : フェニル

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

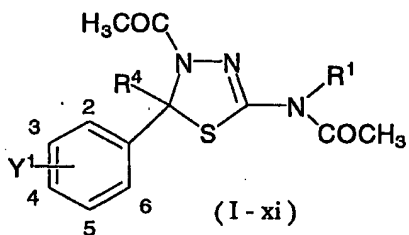
第12表



実施例番号	化合物番号	R ¹	R ⁴	R ⁵
19	22	-H	-CH ₃	-CH ₃
20	23	-H	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
21	24	-H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ Ph
27	30	-H		
36	39	-H	-CH ₃	
37	40	-H	-CH ₃	

*Ph : フェニル

第13表



実施例番号	化合物番号	R ¹	R ⁴	Y ¹ (置換位置)
49	52	-H	-CH ₃	-OCH ₃ (4)
59	62	-H	-CH ₃	-OCOCH ₃ (3)
63	66	-H	-CH ₃	-NO ₂ (3)
64	67	-H	-CH ₃	-NO ₂ (4)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

次に、代表的な化合物(I)の薬理活性について試験例で説明する。

試験例 1 : ヒト大腸癌細胞 HCT 116 に対する増殖阻害活性

HCT 116細胞 (ATCC番号 : CCL-247) を 1×10^3 個/ウェルの割合で96ウェルマイクロタイタープレート (ヌンク社製、167008) に分注した。該プレートを5%炭酸ガスインキュベーター内で37°C、24時間培養した後、これに段階的に希釈した試験化合物を加えて合計100mL/ウェルとし、さらに5%炭酸ガスインキュベーター内で37°C、72時間培養した。この培養培地中に、XTT [3'-[1-(フェニルアミノカルボニル)-3,4-テトラゾリウム]-ビス(4-メトキシ-6-ニトロ)ベンゼンスルホン酸ナトリウム水和物 (sodium 3'-[1-(phenylaminocarbonyl)-3,4-tetrazolium]-bis(4-methoxy-6-nitro)benzenesulfonic acid hydrate)] 標識混合液 (ロシュ・ダイアグノスティックス社製、1465015) を50mL/ウェルずつ分注した後、5%炭酸ガスインキュベーター内で37°C、1時間培養し、マイクロプレート分光光度計 (バイオラッド社製、Model 550) を用い、490nmと655nmでの吸光度を測定した。細胞増殖抑制活性は50%増殖阻害濃度GI₅₀で示した。

GI₅₀算出方法 : 各ウェルの490nmでの吸光度から655nmでの吸光度を減じた値 (差吸光度) を算出した。試験化合物未処理の細胞で得られた差吸光度を100%とし、既知濃度の化合物で処理した細胞で得られた差吸光度と比較することにより、細胞の増殖を50%阻害する化合物の濃度を算出し、それをGI₅₀とした。

試験例 1 で得られた代表的な化合物の結果を第 14 表に示す。また、化合物 138、152、165、170、173 および 199 も 10 μmol/L 未満の GI₅₀ 値を示した。

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

第 1 4 表

化合物番号	GI ₅₀ (μmol/L)
1	1.0
7	0.48
18	0.62
41	0.60
46	0.57
57	0.53
69	0.23
82	0.18
99	0.063
104	0.074
107	0.061
134	0.40

化合物(I)もしくは化合物(IA)またはそれらの薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)もしくは化合物(IA)またはそれらの薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤等があげられる。

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

使用される製剤用担体としては、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン酸エステル、ポリビニルアルコール、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノール等があげられる。また、本発明に係わる医薬製剤は、その他の各種の賦形剤、潤沢剤、結合剤、崩壊剤、等張化剤、乳化剤等を含有していてもよい。

化合物(I)もしくは化合物(IA)またはそれらの薬理学的に許容される塩は、上記の目的で用いる場合、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常、成人 1 人あたり、1 回につき 0.1~1000mg/kg、好ましくは 0.5~500mg/kg の範囲で、1 日 1 回ないし数回経口もしくは非経口投与されるか、または 1 日 1~24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件等により変動する。

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例により本発明を詳細に説明する。

実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル (^1H NMR) は、270 または 300 MHz で測定されたものであり、化合物および測定条件によって交換性水素が明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の標記としては通常用いられるものを用いるが、br とは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。

実施例 1 (化合物 1)

工程 1 : アセトフェノン(4.00 g, 33.3 mmol)とチオセミカルバジド(3.15 g, 34.6 mmol)をメタノール(30 mL)に溶解した。この溶液に塩酸(0.1 mL)を加え、室温で 15 時間激しく攪拌した。反応液に水(30 mL)を加え、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を水、ジイソプロピルエーテルで洗浄した後、乾燥してアセトフェノン=チオセミカルバゾン(5.64 g, 88%)を得た。

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.30 (s, 3H), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.91-7.94 (m, 3H), 8.27 (br s, 1H), 10.21 (br s, 1H)

工程 2 : 上記で得られたアセトフェノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 0.889 mmol)を無水酢酸(1.0 mL, 11 mmol)に溶解し、1時間加熱還流した後、激しく攪拌しながら室温まで冷却した。反応液にジイソプロピルエーテル(3 mL)を加え、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶をジイソプロピルエーテルに懸濁させ、3時間攪拌した後、結晶を濾取し、乾燥して化合物 1 (195 mg, 72%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.24-7.36 (br s, 5H), 11.63 (br s, 1H)

実施例 2 (化合物 2)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、プロピオフェノン(541 mg, 3.92 mmol)およびチオセミカルバジド(382 mg, 4.18 mmol)から、プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(759 mg, 88%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.85 (br q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.89 (m, 3H), 8.24 (br s, 1H), 10.30 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたプロピオフェノン=チオセミカルバゾン(559 mg, 2.70 mmol)から、化合物 2 (601 mg, 76%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.38 (dt, $J = 7.1, 7.3$ Hz, 1H), 2.85 (dt, $J = 7.1, 7.3$ Hz, 1H), 7.23-7.38 (m, 5H), 11.59 (br s, 1H)

実施例 3 (化合物 3)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、*n*-ブチル (フェニル) メタノン(649 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(367 mg, 4.03 mmol)から、*n*-ブチル (フェニル) メタノン=チオセミカルバゾン(589 mg, 63%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.38-1.49 (m, 4H), 2.96-2.99 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 3H), 8.26 (br s, 1H), 10.36 (br s, 1H)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた *n*-ブチル (フェニル) メタノン=チオセミカルバゾン (200 mg, 0.850 mmol) から、化合物 3 (168 mg, 62%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.25-1.34 (m, 1H), 1.36-1.54 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.99-3.10 (m, 1H), 7.22-7.40 (m, 5H), 8.22 (br s, 1H)

実施例 4 (化合物 4)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、イソプロピル (フェニル) メタノン (608 mg, 4.10 mmol) およびチオセミカルバジド (364 mg, 3.99 mmol) から、イソプロピル (フェニル) メタノン=チオセミカルバゾン (613 mg, 68%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) : 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.82 (m, 1H), 7.28 (br d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.51-7.60 (m, 3H), 7.78 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたイソプロピル (フェニル) メタノン=チオセミカルバゾン (300 mg, 1.36 mmol) から、化合物 4 (217 mg, 52%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 3H), 7.75 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 8.08 (br s, 1H)

実施例 5 (化合物 5)

実施例 1 の工程 1 および工程 2 と同様にして、シクロプロピル (フェニル) メタノン (649 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド (367 mg, 4.03 mmol) から、化合物 5 (130 mg, 10%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 0.60-0.98 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 3H), 7.54 (br d, J = 8.7 Hz, 2H), 9.40 (br s, 1H)

実施例 6 (化合物 6)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

実施例 1 の工程 1 および工程 2 と同様にして、ベンゾフェノン(0.20 g, 2.19 mmol)およびチオセミカルバジド(400 mg, 2.20 mmol)から、化合物 6 (150 mg, 29%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.89 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.25-7.52 (m, 10H), 9.13 (br s, 1H)

実施例 7 (化合物 7)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、4-メチルチオセミカルバジド(1.00 g, 9.51 mmol)およびアセトフェノン(1.33 mL, 11.4 mmol)から、アセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン(1.51 g, 77%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたアセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン(1.00 g, 9.51 mmol)から、化合物 7 (1.03 g, 47%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.21 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.41(s, 3H), 7.28-7.36 (m, 5H)

実施例 8 (化合物 8 および化合物 9)

60%水素化ナトリウム(110 mg, 2.70 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10.0 mL)溶液に、実施例 1 で得られた化合物 1 (50.0 mg, 1.80 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液にヨウ化エチル(0.22 mL, 2.70 mmol)を加え、さらに室温で12時間攪拌した。反応液に5%塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1)にて精製し、化合物 8 (120 mg, 22%)および化合物 9 (330 mg, 60%)を得た。

化合物 8

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.26 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 7.21-7.45 (m, 5H)

化合物 9

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.91 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.22-7.41 (m, 5H)

実施例9 (化合物10および化合物11)

実施例8と同様にして、実施例1で得られた化合物1 (0.50 g, 1.80 mmol)およびヨウ化n-プロピル(0.26 mL, 2.70 mmol)から、化合物10 (0.15 g, 26%)および化合物11 (0.27 g, 48%)を得た。

化合物10

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.61 (br q, $J = 7.6$ Hz, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.14 (br t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 7.21-7.47 (m, 5H)

化合物11

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.75-3.86 (m, 2H), 7.21-7.44 (m, 5H)

実施例10 (化合物12および化合物13)

実施例8と同様にして、実施例1で得られた化合物1 (500 mg, 1.80 mmol)および臭化ベンジル(0.32 mL, 2.70 mmol)から、化合物12 (120 mg, 16%)および化合物13 (0.22 g, 33%)を得た。

化合物12

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.24 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.43 (s, 4H), 7.14-7.49 (m, 15H)

化合物13 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.16 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 5.11 (br s, 2H), 7.22-7.38 (m, 10H)

実施例11 (化合物14)

実施例1の工程1で得られたアセトフェノン=チオセミカルバゾン(10.0 g, 51.8 mmol)に無水酢酸(4.90 mL, 51.9 mmol)、ピリジン(8.40 mL, 104 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/1)にて精製し、化合物 1 4 (9.22 g, 76%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.12 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 6.49 (br s, 2H), 7.21-7.41 (m, 5H)

実施例 1 2 (化合物 1 5)

実施例 7 で得られた化合物 7 (550 mg, 1.89 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(10.0 mL)に溶解し、60%水素化ナトリウム(0.23 g, 5.75 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/1)にて精製し、化合物 1 5 (0.31 g, 66%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.17 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.91 (br d, J = 5.0 Hz, 3H), 3.92 (br s, 1H), 7.25-7.47 (m, 5H)

実施例 1 3 (化合物 1 6)

60%水素化ナトリウム(50.0 mg, 1.20 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)溶液に、実施例 1 1 で得られた化合物 1 4 (100 mg, 0.41 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル(0.08 mL, 1.24 mmol)を加え、さらに室温で12時間攪拌した。反応液に5%塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/1)にて精製し、化合物 1 6 (70.0 mg, 67%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.26 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.91 (s, 6H), 7.23-7.48 (m, 5H)

実施例 1 4 (化合物 1 7)

実施例 1 2 と同様にして、後述の実施例 1 6 で得られた化合物 1 9 (1.00 g,

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

3.13 mmol)から、化合物 17 (580 mg, 71%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.61 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 4.02 (br d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.22-7.38 (m, 5H)

実施例 15 (化合物 18)

実施例 14 で得られた化合物 17 (100 mg, 0.38 mmol) をアセトン (2.0 mL) に溶解し、塩化アセチル (0.15 mL, 2.11 mmol)、ピリジン (0.15 mL, 1.85 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/2) にて精製し、化合物 18 (0.07 g, 59%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.65 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 7.23-7.42 (m, 5H)

実施例 16 (化合物 19)

実施例 7 の工程 1 で得られたアセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン (2.00 g, 9.66 mmol) に無水プロピオン酸 (8.67 mL, 67.6 mmol) を加え、100°C で 3 時間加熱攪拌した。反応液に酢酸エチル、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した後、分液した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/2) にて精製し、化合物 19 (1.39 g, 45%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.54 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.66 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 7.21-7.42 (m, 5H)

実施例 17 (化合物 20)

実施例 16 と同様にして、実施例 7 の工程 1 で得られたアセトフェノン=4-

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

メチルチオセミカルバゾン(2.00 g, 9.66 mmol)および無水酪酸(11.1 mL, 67.8 mmol)から、化合物 2 0 (1.55 g, 46%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.15-1.78 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 7.21-7.42 (m, 5H)

実施例 1 8 (化合物 2 1)

実施例 1 6 と同様にして、実施例 7 の工程 1 で得られたアセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン(2.00 g, 9.66 mmol)および無水イソ酪酸(11.2 mL, 67.5 mmol)から、化合物 2 1 (1.43 g, 43%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.05-1.25 (m, 12H), 2.34 (s, 3H), 2.99 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.25 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 7.21-7.45 (m, 5H)

実施例 1 9 (化合物 2 2)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、アセトン(4.8 g, 40 mmol)およびチオセミカルバジド(364 mg, 3.99 mmol)から、アセトン=チオセミカルバゾン(215 mg, 41%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 1.89 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 7.51 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 9.90 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたアセトン=チオセミカルバゾン(150 mg, 1.14 mmol)から、化合物 2 2 (151 mg, 61%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.98 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 9.06 (br s, 1H)

実施例 2 0 (化合物 2 3)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2-ヘキサノン(401 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(364 mg, 3.99 mmol)から、2-ヘキサノン=チオセミカルバゾン(671 mg, 97%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.23-1.31 (m, 2H), 1.41-1.50 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 2.17-2.23 (m, 2H), 7.44 (br s, 1H), 8.02

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

(br s, 1H), 9.88 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2-ヘキサノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.73 mmol)から、化合物 2 3 (255 mg, 57%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.23-1.38 (m, 3H), 1.52-1.56 (m, 1H), 1.84-2.18 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.44-2.55 (m, 1H), 8.68 (br s, 1H)

実施例 2 1 (化合物 2 4)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、ベンジルアセトン(593 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(367 mg, 4.03 mmol)から、ベンジルアセトン=チオセミカルバゾン(788 mg, 89%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) : 1.92 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 7.14-7.30 (m, 5H), 7.43 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 9.94 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたベンジルアセトン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.36 mmol)から、化合物 2 4 (382 mg, 92%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 2.00 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (dd, J = 2.3, 10.2 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.59 (dd, J = 2.2, 10.2 Hz, 1H), 2.87 (br d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.95 (br s, J = 11.8 Hz, 1H), 7.14-7.29 (m, 5H), 8.39 (br s, 1H)

実施例 2 2 (化合物 2 5)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、ベンジリデンアセトン(610 mg, 4.17 mmol)およびチオセミカルバジド(371 mg, 4.07 mmol)から、ベンジリデンアセトン=チオセミカルバゾン(730 mg, 80%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 2.13 (s, 3H), 6.89 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.27-7.41 (m, 3H), 7.43-7.56 (m, 2H), 7.78 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 10.27 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたベンジリデンアセトン=チオセミカルバゾン(300 mg, 0.889 mmol)から、化合物 2 5 (195 mg, 72%)を得た。

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.13 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 6.62 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.20-7.39 (m, 5H), 8.57 (br s, 1H)

実施例 2 3 (化合物 2 6)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、5-ノナノン(569 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(364 mg, 3.99 mmol)から、5-ノナノン=チオセミカルバゾン(553 mg, 64%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.20-1.53 (m, 8H), 2.17-2.22 (m, 2H), 2.31-2.37 (m, 2H), 7.40 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 10.03 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 5-ノナノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.39 mmol)から、化合物 2 6(245 mg, 59%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.18-1.37 (m, 6H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.45-2.56 (m, 2H), 8.90 (br s, 1H)

実施例 2 4 (化合物 2 7)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、 α -テトラロン(604 mg, 4.13 mmol)およびチオセミカルバジド(368 mg, 4.04 mmol)から、 α -テトラロン=チオセミカルバゾン(797 mg, 88%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.78-1.82 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 4H), 7.15-7.27 (m, 3H), 7.97 (br s, 1H), 8.20-8.40 (m, 2H), 10.10 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた α -テトラロン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.37 mmol)から、化合物 2 7(324 mg, 78%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.89 (s, 3H), 2.09-2.22 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.36-2.41 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 2H), 2.97-3.08 (m, 1H), 7.01 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.40 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 9.24 (br s, 1H)

実施例 2 5 (化合物 2 8)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、 β -テトラロン(607 mg, 4.15 mmol)およびチオセミカルバジド(379 mg, 4.16 mmol)から、 β -テトラロン=チオセミカルバゾン(684 mg, 75%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた β -テトラロン=チオセミカルバゾン(334 mg, 1.53 mmol)から、化合物 2 8(301 mg, 65%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.12 (s, 3H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.14 (br d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.23-3.41 (m, 1H), 4.38 (br d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.99-7.00 (m, 1H), 7.02-7.25 (m, 3H), 8.42 (br s, 1H)

実施例 2 6 (化合物 2 9)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、1-インダノン(1.06 g, 8.00 mmol)およびチオセミカルバジド(740 mg, 8.12 mmol)から、1-インダノン=チオセミカルバゾン(1.54 g, 94%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.85-2.89 (m, 2H), 3.03-3.08 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.87 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 10.2 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-インダノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.46 mmol)から、化合物 2 9(184 mg, 44%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.17 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.96-3.07 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 1H), 9.60 (br s, 1H)

実施例 2 7 (化合物 3 0)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、シクロヘキサノン(393 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(364 mg, 3.99 mmol)から、シクロヘキサノン=チオセミカルバゾン(479 mg, 70%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.55 (br s, 6H), 2.19-2.23 (m, 2H), 2.38 (br s, 2H), 7.50 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 10.13 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたシクロヘキサノン=チ

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

オセミカルバゾン(200 mg, 1.17 mmol)から、化合物 3 0(214 mg, 72%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 1.25-1.53 (m, 3H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.81-1.86 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.90-3.01 (m, 2H), 7.95 (br s, 1H)

実施例 2 8 (化合物 3 1)

実施例 1 の工程 1 および工程 2 と同様にして、2-ノルボルナノン(452 mg, 4.10 mmol)およびチオセミカルバジド(377 mg, 4.14 mmol)から、化合物 3 1(214 mg, 20%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 1.32-1.67 (m, 5H), 1.76-1.89 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.19 (br s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.26 (br s, 1H), 3.60 (br d, J = 13.9 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H)

実施例 2 9 (化合物 3 2)

実施例 1 の工程 1 および工程 2 と同様にして、1'-アセトナフトン(344 mg, 2.02 mmol)およびチオセミカルバジド(190 mg, 2.08 mmol)から、化合物 3 2(214 mg, 32%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 7.45-7.65 (m, 4H), 7.89-7.99 (m, 3H), 11.50 (br s, 1H)

実施例 3 0 (化合物 3 3)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2'-アセトナフトン(342 mg, 2.10 mmol)およびチオセミカルバジド(189 mg, 2.07 mmol)から、2'-アセトナフトン=チオセミカルバゾン(448 mg, 92%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.42 (s, 3H), 7.53 (m, 2H), 7.86-8.05 (m, 4H), 8.28-8.34 (m, 3H), 10.28 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-アセトナフトン=チオセミカルバゾン(250 mg, 1.03 mmol)から、化合物 3 3(302 mg, 90%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.51-7.55 (m, 3H), 7.85-7.95 (m, 4H), 11.68 (br s, 1H)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

実施例 3 1 (化合物 3 4)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2-アセチルピリジン(485 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(369 mg, 4.05 mmol)から、1-(2-ピリジル)エタノン=チオセミカルバゾン(694 mg, 88%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.38 (s, 3H), 7.37 (br t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.78 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.41 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.56 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 10.31 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(2-ピリジル)エタノン=チオセミカルバゾン(304 mg, 1.56 mmol)から、化合物 3 4 (160 mg, 37%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.09 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 7.17 (br t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.38 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (br t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.58 (br d, J = 6.3 Hz, 1H)

実施例 3 2 (化合物 3 5)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、3-アセチルピリジン(484 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(388 mg, 4.00 mmol)から、1-(3-ピリジル)エタノン=チオセミカルバゾン(722 mg, 93%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.32 (s, 3H), 7.32-7.42 (m, 1H), 8.07 (br s, 1H), 8.29-8.34 (m, 2H), 8.54-8.57 (m, 1H), 9.09 (br s, 1H), 10.32 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(3-ピリジル)エタノン=チオセミカルバゾン(205 mg, 1.05 mmol)から、化合物 3 5 (213 mg, 72%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.14 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 7.31 (br dd, J = 5.4, 7.9 Hz, 1H), 7.75 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.52 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.72 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H)

実施例 3 3 (化合物 3 6)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、4-アセチルピリジン(507 mg, 4.19 mmol)およびチオセミカルバジド(408 mg, 4.46 mmol)から、1-(4-ピリジル)エタノン=チオセミカルバゾン(722 mg, 95%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(4-ピリジル)エタノン=チオセミカルバゾン(318 mg, 1.64 mmol)から、化合物 3 6(389 mg, 85%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.16 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 7.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 8.46 (br s, 1H), 8.60 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H)

実施例 3 4 (化合物 3 7)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、アセチルピラジン(489 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(366 mg, 4.00 mmol)から、1-ピラジニルエタノン=チオセミカルバゾン(714 mg, 92%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-ピラジニルエタノン=チオセミカルバゾン(400 mg, 2.05 mmol)から、化合物 3 7(489 mg, 85%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.16 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 8.06 (br s, 1H), 8.46 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J = 1.7, 2.7$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H)

実施例 3 5 (化合物 3 8)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2-アセチルピロール(437 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(374 mg, 4.09 mmol)から、1-(2-ピロリル)エタノン=チオセミカルバゾン(408 mg, 55%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(2-ピロリル)エタノン=チオセミカルバゾン(314 mg, 1.72 mmol)から、化合物 3 8(504 mg, 95%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 6.17-6.22(m, 2H), 7.11 (br s, 1H), 8.13 (br s, 1H)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

実施例 3 6 (化合物 3 9)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2-アセチルフラン(444 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(368 mg, 4.03 mmol)から、1-(2-フリル)エタノン=チオセミカルバゾン(441 mg, 60%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(2-フリル)エタノン=チオセミカルバゾン(180 mg, 0.982 mmol)から、化合物 3 9(217 mg, 83%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.13 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 6.31 (m, 2H), 7.36 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H)

実施例 3 7 (化合物 4 0)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2-アセチルチオフェン(521 mg, 4.13 mmol)およびチオセミカルバジド(376 mg, 4.11 mmol)から、1-(2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(636 mg, 78%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1-(2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(498 mg, 2.50 mmol)から、化合物 4 0(549 mg, 78%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.07 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 6.89 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 6.9, 7.2$ Hz 1H), 7.24 (br d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.81 (br s, 1H)

実施例 3 8 (化合物 4 1)

実施例 8 と同様にして、実施例 3 7 で得られた化合物 4 0(260 mg, 0.918 mmol)から、化合物 4 1(148 mg, 52%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.92 (br q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.91 (br t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.06 (br d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.24 (br d, $J = 5.2$ Hz, 1H)

実施例 3 9 (化合物 4 2)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2-アセチル-3-メチルチオフェン

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

(561 mg, 4.00 mmol) およびチオセミカルバジド(374 mg, 4.09 mmol)から、1-(3-メチル-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(410 mg, 48%)を得た。

工程2：実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-(3-メチル-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(260 mg, 1.22 mmol)から、化合物42(335 mg, 93%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.02 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) 6.78 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 9.37 (br s, 1H)

実施例40 (化合物43)

工程1：実施例1の工程1と同様にして、1-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)エタノン(705 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(370 mg, 4.05 mmol)から、1-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)エタノン=チオセミカルバゾン(990 mg, 99%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.40 (s, 3H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.45 (br s, 1H), 7.81-7.90 (m, 3H), 8.42 (br s, 1H), 10.56 (br s, 1H)

工程2：実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)エタノン=チオセミカルバゾン(500 mg, 2.01 mmol)から、化合物43(599 mg, 90%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.04 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.79 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.89 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 11.75 (br s, 1H)

実施例41 (化合物44)

工程1：実施例1の工程1と同様にして、3-アセチルチオフェン(520 mg, 4.12 mmol)およびチオセミカルバジド(366 mg, 4.00 mmol)から、1-(3-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(839 mg, 98%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.27 (s, 3H), 7.52 (br d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.83 (br d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 10.08 (br s,

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

1H)

工程2：実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-(3-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(458 mg, 2.30 mmol)から、化合物44(540 mg, 83%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.02 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 7.05 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.47 (br d, J = 6.0 Hz, 1H)

実施例42 (化合物45)

工程1：実施例1の工程1と同様にして、2-アセチルチアゾール(379 mg, 4.15 mmol)およびチオセミカルバジド(366 mg, 4.00 mmol)から、1-(2-チアゾリル)エタノン=チオセミカルバゾン(711 mg, 90%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.42 (s, 3H), 7.67 (br s, 1H), 7.79 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.87 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.51 (br s, 1H), 10.65 (br s, 1H)

工程2：実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた1-(2-チアゾリル)エタノン=チオセミカルバゾン(374 mg, 1.87 mmol)から、化合物45(374 mg, 45%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.03 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 7.74-7.79 (m, 2H), 11.70 (br s, 1H)

実施例43 (化合物46)

実施例1の工程1および工程2と同様にして、2'-メチルアセトフェノン(627 mg, 4.67 mmol)およびチオセミカルバジド(374 mg, 4.09 mmol)から、化合物46(141 mg, 10%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 1.99 (br s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 8.90 (br s, 1H)

実施例44 (化合物47)

工程1：実施例1の工程1と同様にして、3'-メチルアセトフェノン(540 mg, 4.02 mmol)およびチオセミカルバジド(369 mg, 4.04 mmol)から、3'-メチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン(791 mg, 89%)を得た。

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-メチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.36 mmol)から、化合物 4 7 (316 mg, 79%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.15 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.90 (br s, 1H)

実施例 4 5 (化合物 4 8)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、4'-メチルアセトフェノン(536 mg, 3.99 mmol)およびチオセミカルバジド(382 mg, 4.19 mmol)から、4'-メチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン(767 mg, 93%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.27 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.88 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 10.15 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-メチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 0.965 mmol)から、化合物 4 8 (224 mg, 80%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.06 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.40 (br s, 1H)

実施例 4 6 (化合物 4 9)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2'-エチルプロピオフェノン(649 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(378 mg, 4.14 mmol)から、2'-エチルプロピオフェノン=チオセミカルバゾン(672 mg, 71%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-エチルプロピオフェノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.27 mmol)から、化合物 4 9 (759 mg, 88%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.13 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 7.13 (br t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.51 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.87

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

(br s, 1H)

実施例 47 (化合物 50)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2'-メトキシアセトフェノン(601 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(366 mg, 4.00 mmol)から、2'-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(891 mg, 92%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(50.0 mg, 0.224 mmol)から、化合物 50(64.0 mg, 93%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.08 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.90 (br t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.91 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.06 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.27 (br t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H)

実施例 48 (化合物 51)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、3'-メトキシアセトフェノン(601 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(377 mg, 4.12 mmol)から、3'-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(713 mg, 58%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.29 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.96 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 (br t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.46 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 10.18 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(500 mg, 2.24 mmol)から、化合物 51(419 mg, 71%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.10 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.78 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 7.01 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.25 (br t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 9.48 (br s, 1H)

実施例 49 (化合物 52)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、4'-メトキシアセトフェノン(362 mg, 2.41 mmol)およびチオセミカルバジド(225 mg, 2.46 mmol)から、4'-メトキシ

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

アセトフェノン=チオセミカルバゾン(448 mg, 83%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 0.896 mmol)から、化合物 5 2(248 mg, 90%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.06 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.56 (br s, 1H)

実施例 5 0 (化合物 5 3)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2'-フルオロアセトフェノン(558 mg, 4.04 mmol)およびチオセミカルバジド(385 mg, 4.12 mmol)から、2'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(704 mg, 83%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.29 (s, 3H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 8.30 (br s, 1H), 10.34 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 0.948 mmol)から、化合物 5 3(199 mg, 71%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.05 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.01-7.12 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 2H), 8.68 (br s, 1H)

実施例 5 1 (化合物 5 4)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、3'-フルオロアセトフェノン(553 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(372 mg, 4.07 mmol)から、3'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(772 mg, 92%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.29 (s, 3H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.69 (br d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.88 (br d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 10.24 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(233 mg, 1.10 mmol)から、化合物 5 4(242 mg, 74%)を得た。

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 2.08 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.92-6.99 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 8.54 (br s, 1H)

実施例 5 2 (化合物 5 5)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、4'-フルオロアセトフェノン(553 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(376 mg, 4.11 mmol)から、4'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(769 mg, 91%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-フルオロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(208 mg, 0.986 mmol)から、化合物 5 5 (251 mg, 86%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 2.14 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 8.09 (br s, 1H)

実施例 5 3 (化合物 5 6)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2'-クロロアセトフェノン(344 mg, 2.23 mmol)およびチオセミカルバジド(194 mg, 2.12 mmol)から、2'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(362 mg, 58%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 1.14 mmol)から、化合物 5 6 (347 mg, 97%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.98 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 9.05 (br s, 1H)

実施例 5 4 (化合物 5 7)

実施例 8 と同様にして、実施例 5 3 で得られた化合物 5 6 (200 mg, 1.14 mmol)から、化合物 5 7 (347 mg, 97%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 1.35 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.91-3.93 (br s, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H)

実施例 5 5 (化合物 5 8)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、3'-クロロアセトフェノン(319 mg, 2.06 mmol)およびチオセミカルバジド(188 mg, 2.06 mmol)から、3'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(211 mg, 45%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 1.14 mmol)から、化合物 5 8 (347 mg, 97%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 7.29-7.41 (m, 4H), 11.68 (br s, 1H)

実施例 5 6 (化合物 5 9)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、4'-クロロアセトフェノン(344 mg, 2.23 mmol)およびチオセミカルバジド(194 mg, 2.06 mmol)から、4'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(362 mg, 58%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(164 mg, 0.720 mmol)から、化合物 5 9 (193 mg, 86%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.11 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.34 (br s, 1H)

実施例 5 7 (化合物 6 0)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2'-ブロモアセトフェノン(415 mg, 2.08 mmol)およびチオセミカルバジド(190 mg, 2.08 mmol)から、2'-ブロモアセトフェノン=チオセミカルバゾン(392 mg, 69%)を得た。

^1H NMR (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.28 (s, 3H), 7.29-7.76 (m, 5H), 8.25 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-ブロモアセトフェノン=チオセミカルバゾン(254 mg, 0.933 mmol)から、化合物 6 0 (328 mg, 99%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.38 (s, 3H),

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

7.13 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (br s, J = 7.6 Hz, 1H), 8.86 (br s, 1H)

実施例 58 (化合物 61)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2'-ヒドロキシアセトフェノン(544 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(377 mg, 4.12 mmol)から、2'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(649 mg, 78%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.31 (s, 3H), 6.85 (br t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.88 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.25 (br t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.53 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(233 mg, 1.10 mmol)から、化合物 61 (322 mg, 70%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.12 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 10.20 (br s, 1H)

実施例 59 (化合物 62)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、3'-ヒドロキシアセトフェノン(546 mg, 4.01 mmol)およびチオセミカルバジド(379 mg, 4.15 mmol)から、3'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(654 mg, 78%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(262 mg, 1.25 mmol)から、化合物 62 (351 mg, 84%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.96 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 7.07 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 7.32 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (br t, J = 8.4 Hz, 1H), 9.24 (br s, 1H)

実施例 60 (化合物 63)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、3'-ヒドロキシベンズアルデヒド(488

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(378 mg, 4.15 mmol)から、3'-ヒドロキシベンズアルデヒド=チオセミカルバゾン(732 mg, 88%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.80 (m, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.87 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 9.56 (br s, 1H), 11.35 (br s, 1H)

工程2 : 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた3'-ヒドロキシベンズアルデヒド=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.43 mmol)から、化合物63(322 mg, 70%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.18 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 7.04 (br d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.19 (br d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.31 (br t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H)

実施例61 (化合物64)

工程1 : 実施例1の工程1と同様にして、4'-ヒドロキシアセトフェノン(544 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(387 mg, 4.25 mmol)から、4'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(830 mg, 99%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.23 (s, 3H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.78 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 9.75 (s, 1H), 10.05 (s, 1H)

工程2 : 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた4'-ヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(202 mg, 0.965 mmol)から、化合物64(199 mg, 61%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.15 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 7.07 (br d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.43 (br d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.99 (br s, 1H)

実施例62 (化合物65)

工程1 : 実施例1の工程1と同様にして、2'-ニトロアセトフェノン(673 mg, 4.08 mmol)およびチオセミカルバジド(365 mg, 3.99 mmol)から、2'-ニトロア

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

セトフェノン=チオセミカルバゾン(785 mg, 81%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.27 (s, 3H), 7.32 (br s, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 2H), 7.96 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 10.52 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(431 mg, 1.81 mmol)から、化合物 6 5 (548 mg, 94%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.04 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 7.49-7.71 (m, 4H), 11.73 (br s, 1H)

実施例 6 3 (化合物 6 6)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、3'-ニトロアセトフェノン(661 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(370 mg, 4.05 mmol)から、3'-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(910 mg, 75%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.37 (s, 3H), 7.67 (br t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.23 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.43 (br s, J = 7.9 Hz, 1H), 8.61 (br s, 1H), 10.40 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(506 mg, 2.12 mmol)から、化合物 6 6 (409 mg, 60%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.53 (br t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.30 (br s, 2H)

実施例 6 4 (化合物 6 7)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、4'-ニトロアセトフェノン(350 mg, 2.12 mmol)およびチオセミカルバジド(195 mg, 2.13 mmol)から、4'-ニトロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(475 mg, 94%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-ニトロアセトフェ

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

ノン=チオセミカルバゾン(397 mg, 1.67 mmol)から、化合物 6 7 (216 mg, 40%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.15 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.30 (br s, 1H)

実施例 6 5 (化合物 6 8)

実施例 5 8 で得られた化合物 6 1 (118 mg, 0.352 mmol)をメタノール(5 mL)に溶解し、炭酸カリウム(200 mg, 1.48 mmol)を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させた後、水および 1 mol/L 塩酸を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた黄色油状物をメタノール(3 mL)に溶解し、ジイソプロピルエーテル(10 mL)を加え、生じた結晶を濾取し、乾燥して化合物 6 8 (96.9 mg, 94%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 1.98 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.72 (br t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.83 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.88 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (br t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 9.95 (br s, 1H), 11.45 (br s, 1H)

実施例 6 6 (化合物 6 9)

実施例 6 5 と同様にして、実施例 5 9 で得られた化合物 6 2 (140 mg, 0.417 mmol)から、化合物 6 9 (101 mg, 82%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 6.66 (br t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.69 (br s, 1H), 6.76 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.13 (br t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 9.46 (br s, 1H), 11.60 (br s, 1H)

実施例 6 7 (化合物 7 0)

実施例 6 5 と同様にして、実施例 6 1 で得られた化合物 6 4 (110 mg, 0.328 mmol)から、化合物 7 0 (88 mg, 91%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.00 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 6.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 9.48 (br s, 1H), 11.6 (br s, 1H)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

実施例 68 (化合物 71)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、3-アセチルベンゾニトリル(581 mg, 4.00 mmol)およびチオセミカルバジド(370 mg, 4.05 mmol)から、3'-シアノアセトフェノン=チオセミカルバゾン(863 mg, 99%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-シアノアセトフェノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.34 mmol)から、化合物 71 (274 mg, 68%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.08 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.71 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H)

実施例 69 (化合物 72)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、4-アセチルベンゾニトリル(290 mg, 2.0 mmol)およびチオセミカルバジド(185 mg, 2.02 mmol)から、4'-シアノアセトフェノン=チオセミカルバゾン(430 mg, 98%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.30 (s, 3H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.12 (br s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.40 (br s, 1H), 10.51 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4'-シアノアセトフェノン=チオセミカルバゾン(380 mg, 1.74 mmol)から、化合物 72 (494 mg, 94%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 7.54 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 11.73 (br s, 1H)

実施例 70 (化合物 73)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、3'-トリフルオロメチルアセトフェノン(765 mg, 4.07 mmol)およびチオセミカルバジド(370 mg, 4.05 mmol)から、3'-トリフルオロメチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン(888 mg, 63%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-トリフルオロメチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.15 mmol)から、化合物 73

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

(270 mg, 68%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 7.43 (br t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.63 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 8.89 (br s, 1H)

実施例 7 1 (化合物 7 4)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2-アセチル安息香酸(381 mg, 4.17 mmol)およびチオセミカルバジド(381 mg, 4.17 mmol)から、2'-カルボキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(489 mg, 52%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2'-カルボキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(363 mg, 1.53 mmol)から、化合物 7 4(313 mg, 64%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.04 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.20-3.30 (br s, 1H), 7.88-8.15 (m, 3H), 8.32-8.33 (br m, 1H)

実施例 7 2 (化合物 7 5)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2', 6'-ジメトキシアセトフェノン(606 mg, 3.98 mmol)およびチオセミカルバジド(374 mg, 4.09 mmol)から、2', 6'-ジメトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(747 mg, 83%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.09 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 6.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2', 6'-ジメトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(363 mg, 1.61 mmol)から、化合物 7 5(441 mg, 89%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.02 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 6.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.70 (br s, 1H)

実施例 7 3 (化合物 7 6)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、3', 5'-ジヒドロキシアセトフェノン

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

(613 mg, 4.03 mmol)およびチオセミカルバジド(376 mg, 4.11 mmol)から、3', 5'-ジヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(707 mg, 78%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.20 (s, 3H), 6.25 (br s, 1H), 6.69 (br s, 2H), 7.64 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 9.29 (br s, 2H), 10.19 (br s, 1H)

工程2 : 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた3', 5'-ジヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(622 mg, 2.76 mmol)から、化合物76(591 mg, 69%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 6.10 (br s, 1H), 6.16 (br s, 2H), 9.27 (br s, 2H), 11.59 (br s, 1H)

実施例74 (化合物77)

工程1 : 実施例1の工程1と同様にして、3', 4'-ジヒドロキシアセトフェノン(606 mg, 3.98 mmol)およびチオセミカルバジド(374 mg, 4.09 mmol)から、3', 4'-ジヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(747 mg, 83%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.20 (s, 3H), 6.72 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 8.18 (br s, 2H), 9.09 (br s, 2H), 10.09 (br s, 1H)

工程2 : 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた3', 4'-ジヒドロキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(363 mg, 1.61 mmol)から、化合物77(441 mg, 89%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 6.62 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 11.56 (br s, 1H)

実施例75 (化合物78)

工程1 : 実施例1の工程1と同様にして、2', 4'-ジメチルアセトフェノン(598 mg, 4.04 mmol)およびチオセミカルバジド(366 mg, 4.00 mmol)から、2', 4'-ジメチルアセトフェノン=チオセミカルバゾン(110 mg, 12%)を得た。

工程2 : 実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた2', 4'-ジメチルアセ

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

トフェノン=チオセミカルバゾン(100 mg, 0.452 mmol)から、化合物 7 8(107 mg, 77%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 2.16 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H)

実施例 7 6 (化合物 7 9)

工程 1 : ヒドラジン-水和物(1.00 mL, 20.6 mmol)のアセトニトリル(5.00 mL)溶液にアリルイソチオシアネート(2.00 mL, 20.4 mmol)を加え、60°Cで 30 分間攪拌した。反応液にジエチルエーテル(50 mL)を加え、析出した固体を濾取した。濾取した固体を乾燥して 4-アリルチオセミカルバジド(1.22 g, 46%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) : 4.11 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.47 (br s, 2H), 5.03 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 7.88 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H)

工程 2 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、アセトフェノン(1.09 mL, 9.34 mmol)および上記で得られた 4-アリルチオセミカルバジド(1.22 g, 9.31 mmol)から、アセトフェノン=4-アリルチオセミカルバゾン(1.74 g, 80%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.31 (s, 3H), 4.25 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.91-7.94 (m, 2H), 8.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 10.3 (br s, 1H)

工程 3 : 上記で得られたアセトフェノン=4-アリルチオセミカルバゾン(30 mg, 0.11 mmol)をクロロホルム(0.5 mL)に溶解し、塩化アセチル(0.17 mL, 2.32 mmol)、ピリジン(0.190 mL, 2.31 mmol)を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2)にて精製し、化合物 7 9(25 mg, 89%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 2.26 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.36 (s, 3H),

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

4.47-4.53 (m, 2H), 5.24 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H)

FAB-MS (m/z) : 318 ($M^{+}+1$)

実施例 77 (化合物 80 および 81)

工程 1 : 実施例 76 の工程 3 と同様にして、実施例 76 の工程 2 で得られたアセトフェノン = 4-アリルチオセミカルバゾン (694 mg, 2.97 mmol)、塩化イソブチリル (0.63 mL, 5.97 mmol) およびピリジン (0.43 mL, 5.26 mmol) から、化合物 80 (42 mg, 5%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.25 (quin., $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.84-4.00 (m, 3H), 5.19 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 7.20-7.49 (m, 5H)

工程 2 : 実施例 15 と同様にして、上記で得られた化合物 80 (623 mg, 2.05 mmol) と塩化アセチル (0.59 mL, 8.30 mmol) およびピリジン (0.77 mL, 8.28 mmol) から、化合物 81 (527 mg, 74%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.21 (quin., $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.51 (br s, 2H), 5.25 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 7.20-7.42 (m, 5H)

AP-MS (m/z) : 346 ($M^{+}+1$)

実施例 78 (化合物 82)

実施例 76 の工程 3 と同様にして、実施例 1 の工程 1 で得られたアセトフェノン = チオセミカルバゾン (306 mg, 1.59 mmol)、ピバロイルクロリド (0.40 mL, 3.21 mmol) およびピリジン (0.26 mL, 3.22 mmol) から、化合物 82 (269 mg, 47%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 7.20-7.46 (m, 5H), 7.90 (m, 1H)

AP-MS (m/z) : 360 ($M^{+}+1$)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

実施例 7 9 (化合物 8 3 および 8 4)

工程 1 : 実施例 1 2 と同様にして、実施例 1 8 で得られた化合物 2 1 (1.00 g, 2.88 mmol) から、化合物 8 3 (537 mg, 67%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.91 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.90 (br, 1H), 7.20-7.43 (m, 5H)

工程 2 : 実施例 1 5 と同様にして、上記で得られた化合物 8 3 (536 mg, 1.93 mmol)、塩化アセチル(0.28 mL, 3.87 mmol) およびピリジン(0.32 mL, 3.90 mmol) から、化合物 8 4 (233 mg, 38%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.28 (quin., $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.46 (br s, 3H), 7.20-7.43 (m, 5H)

FAB-MS (m/z) : 320 (M^{++1})

元素分析 ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$) : 実測値(%) C; 60.16, H; 6.63, N; 13.15、計算値(%) C; 60.27, H; 6.73, N; 13.20

実施例 8 0 (化合物 8 5)

実施例 1 の工程 2 と同様にして、実施例 1 の工程 1 で得られたアセトフェノン = チオセミカルバゾン(517 mg, 2.68 mmol) および無水イソ酪酸(2.22 mL, 13.4 mmol) から、化合物 8 5 (176 mg, 20%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.50 (quin., $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.20 (quin., $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.20-7.48 (m, 5H), 7.98 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 334 (M^{++1})

元素分析 ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$) : 実測値(%) C; 61.23, H; 6.95, N; 12.60、計算値(%) C; 61.22, H; 6.93, N; 12.63

実施例 8 1 (化合物 8 6 および 8 7)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

工程 1 : 実施例 1 1 と同様にして、実施例 1 の工程 1 で得られたアセトフェノン
=チオセミカルバゾン(1.01 g, 5.22 mmol)、無水イソ酪酸(1.73 mL, 10.4 mmol)
およびピリジン(0.84 mL, 10.4 mmol)から、化合物 8 6 (588 mg, 43%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.9$
Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.21 (quin., $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.12 (br s, 2H), 7.20-7.40
(m, 5H)

工程 2 : 実施例 1 5 と同様にして、上記で得られた化合物 8 6 (256 mg, 0.97
mmol)および無水酢酸(0.46 mL, 4.88 mmol)から、化合物 8 7 (47 mg, 16%)を得
た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 6.9$
Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.47 (quin., $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.20-7.50 (m,
5H)

実施例 8 2 (化合物 8 8)

実施例 1 5 と同様にして、実施例 1 1 で得られた化合物 1 4 (502 mg, 2.14
mmol)および無水イソ酪酸(1.77 mL, 10.7 mmol)から、化合物 8 8 (53 mg, 8%)
を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.9$
Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.48 (quin., $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.20-7.46 (m,
5H), 8.08 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 306 ($M^+ + 1$)

実施例 8 3 (化合物 8 9)

実施例 1 5 と同様にして、実施例 1 1 で得られた化合物 1 4 (303 mg, 1.29
mmol)、シクロペンタンカルボニルクロリド(0.32 mL, 2.59 mmol)およびピリジ
ン(0.21 mL, 2.60 mmol)から、化合物 8 9 (274 mg, 64%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.50-1.95 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s,
3H), 2.65 (quin., $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H), 8.04 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 330 ($M^+ + 1$)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

元素分析 ($C_{17}H_{21}N_3O_2S \cdot 0.4H_2O$) : 実測値(%) C; 60.30, H; 6.49, N; 12.41、計算値(%) C; 60.45, H; 6.49, N; 12.05

実施例 8 4 (化合物 9 0 および 9 1)

工程 1 : 実施例 1 1 と同様にして、実施例 1 の工程 1 で得られたアセトフェノン=チオセミカルバゾン(507 mg, 2.63 mmol)、無水イソ吉草酸(1.05 mL, 5.30 mmol)およびピリジン(0.43 mL, 5.26 mmol)から、化合物 9 0 (123 mg, 13%)を得た。

1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.82-1.00 (m, 6H), 2.12 (quin., $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.34 (br, 2H), 7.20-7.48 (m, 5H)

工程 2 : 実施例 1 5 と同様にして、上記で得られた化合物 9 1 (105 mg, 0.38 mmol)、塩化イソブチリル(0.08 mL, 0.76 mmol)およびピリジン(0.06 mL, 0.80 mmol)から、化合物 9 1 (128 mg, 98%)を得た。

1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 2.13 (quin., $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.39-2.56 (m, 4H), 7.20-7.48 (m, 5H), 8.15 (br s, 1H)

実施例 8 5 (化合物 9 2)

工程 1 : アセトフェノン(4.00 mL, 34.3 mmol)のエタノール(15 mL)溶液に、ヒドラジン=水和物(6.67 mL, 138 mmol)を加え、4 時間加熱還流した。反応液を冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/2)にて精製し、アセトフェノン=ヒドラゾン(5.39 g, $\sim 100\%$)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 2.00 (s, 3H), 5.34 (br s, 2H), 7.22-7.60 (m, 5H)

^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 11.3, 125.1, 127.7, 127.9, 139.1, 146.7

工程 2 : チオシアン酸アンモニウム(3.40 g, 44.6 mmol)のアセトン(20 mL)溶液に、塩化アセチル(2.80 mL, 37.1 mmol)を加え、70°Cで 10 分間攪拌した。反応

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

液に上記で得られたアセトフェノン=ヒドラゾン(5.36 g, 40.0 mmol)を加え、20分間加熱還流した。反応液を冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/2)にて精製し、アセトフェノン=4-アセチルチオセミカルバゾン(148mg, 2%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.15 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 2H), 11.6 (br s, 1H), 13.6 (br s, 1H)

工程3 : 実施例76の工程3と同様にして、上記で得られたアセトフェノン=4-アセチルチオセミカルバゾン(30 mg, 0.13 mmol)、ピバロイルクロリド(32 μL , 0.26 mmol)およびピリジン(20 μL , 0.26 mmol)から化合物92(36 mg, 88%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.27 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.23-7.46 (m, 5H), 8.13 (br s, 1H)

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 24.0, 27.2, 39.4, 80.5, 125.1, 128.0, 128.6, 143.0, 143.1, 169.0, 176.7

AP-MS (m/z) : 318 (M^{++1})

実施例86 (化合物93)

実施例1の工程2と同様にして、実施例11で得られた化合物14(201 mg, 0.853 mmol)およびピバロイルクロリド(0.21 mL, 1.71 mmol)から、化合物93(123 mg, 45%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.26 (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 7.20-7.51 (m, 5H), 8.10 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 319 (M^{++1})

実施例87 (化合物94)

工程1 : 実施例1の工程1と同様にして、プロピオフェノン(382 mg, 4.18 mmol)およびチオセミカルバジド(541 mg, 3.92 mmol)から、プロピオフェノン=チオセ

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

ミカルバゾン(759 mg, 88%)を得た。

工程 2 : 実施例 7 6 の工程 3 と同様にして、上記で得られたプロピオフェノン=チオセミカルバゾン(256 mg, 1.24 mmol)、ピバロイルクロリド(597 μ L, 4.84 mmol)およびピリジン(391 μ L, 4.84 mmol)から、化合物 9 4 (270 mg, 58%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.15 (dd, $J = 7.1, 7.3$ Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.29 (qd, $J = 7.3, 14.6$ Hz, 1H), 3.10 (qd, $J = 7.1, 14.6$ Hz, 1H), 7.21-7.40 (m, 5H), 8.31 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 377 (M^++1)

実施例 8 8 (化合物 9 5)

工程 1 : 2-アミノアセトフェノン塩酸塩(6.10 g, 35.5 mmol)をジクロロメタン(60 mL)に溶解し、トリエチルアミン(7.56 g, 74.9 mmol)を加えた。この溶液を 0°C に冷却し、メタンスルホニルクロリド(2.84 mL, 36.5 mmol)を加え、同温度で5分間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。反応液に水、1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム(5 mL)に懸濁させ、攪拌した後、結晶を濾取し、2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン(4.58 g, 57%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、上記で得られた2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン(4.58 g, 20.2 mmol)およびチオセミカルバジド(1.84 g, 20.2 mmol)から、2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン(3.08 g, 51%)を得た。

工程 3 : 実施例 7 6 の工程 3 と同様にして、上記で得られた2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン(1.31 g, 4.36 mmol)、ピバロイルクロリド(2.10 g, 17.4 mmol)およびピリジン(1.38 g, 17.4 mmol)から、化合物 9 5 (1.81 g, 91%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.30 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 2.97 (s, 3H), 3.98 (dd, $J = 5.3, 13.8$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J = 8.5, 13.8$ Hz, 1H), 5.10 (br dd, $J =$

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

5.3, 8.5 Hz, 1H), 7.25-7.39 (m, 5H), 7.93 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 453 (M⁺-1)

実施例 89 (化合物 96)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、実施例 88 の工程 1 で得られた 2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン(209 mg, 0.98 mmol)および 4-メチルチオセミカルバジド(106 mg, 1.00 mmol)から、2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン(122 mg)を得た。

工程 2 : 実施例 76 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=4-メチルチオセミカルバゾン(122 mg, 0.41 mmol)、ピバロイルクロリド(128 μ L, 1.04 mmol)およびピリジン(80 μ L, 1.04 mmol)から、化合物 96(68 mg, 15%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.27 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.94 (dd, J = 13.9, 6.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 13.9, 7.9 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21-7.38 (m, 5H)

AP-MS (m/z) : 467 (M⁺-1)

実施例 90 (化合物 97)

工程 1 : 実施例 88 の工程 1 と同様にして、2-アミノアセトフェノン塩酸塩(714 mg, 4.16 mmol)、トリエチルアミン(1.45 mL, 10.4 mmol)およびエタンスルホニルクロリド(0.434 mL, 4.58 mmol)から、2-(エチルスルホニルアミノ)アセトフェノン(367 mg, 39%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 2-(エチルスルホニルアミノ)アセトフェノン(367 mg, 1.61 mmol)およびチオセミカルバジド(147 mg, 1.61 mmol)から、2-(エチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン(327 mg, 43%)を得た。

工程 3 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、2-(エチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン(99 mg, 0.330 mmol)、ピバロイルクロリド(162 μ L, 1.32 mmol)およびピリジン(130 μ L, 1.58 mmol)から、化合物 97(39 mg,

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

25%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.26 (s, 9H), 1.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 3.09 (m, 2H), 3.97 (dd, $J = 5.1, 13.5$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 8.1, 13.5$ Hz, 1H), 4.99 (br dd, $J = 5.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.25-7.38 (br s, 5H), 7.93 (br s, 1H)

実施例 9 1 (化合物 9 8)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2-メトキシアセトフェノン(288 mg, 1.92 mmol)およびチオセミカルバジド(179 mg, 1.96 mmol)から、2-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(367 mg, 62%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2-メトキシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(128 mg, 0.573 mmol)、ピバロイルクロリド(211 μL , 1.72 mmol)およびピリジン(152 μL , 1.88 mmol)から、化合物 9 8 (132 mg, 59%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.28 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 3.51 (s, 3H), 4.36 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.24-7.38 (m, 5H), 7.88 (s, 1H)

AP-MS (m/z) : 392 ($M^{+}+1$)

実施例 9 2 (化合物 9 9)

工程 1 : メタンスルホンアミド(0.476 g, 5.00 mmol)を N, N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解し、60%水素化ナトリウム(0.275 g, 5.00 mmol)を加え、水冷下で 20 分間攪拌した。反応液に 3-クロロプロピオフェノン(843 mg, 5.00 mol)を加え、水冷下で 1 時間攪拌し、さらに室温で 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、3-(メチルスルホニルアミノ)プロピオフェノン(240 mg, 21%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 3-(メチルスルホニルアミノ)プロピオフェノン(388 mg, 1.71 mmol)およびチオセミカルバジド(156

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

mg, 1.71 mmol)から、3-(メチルスルホニルアミノ)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(219 mg, 45%)を得た。

工程3：実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた3-(メチルスルホニルアミノ)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(200 mg, 0.696 mmol)、ピバロイルクロリド(342 μ L, 2.78 mmol)およびピリジン(219 μ L, 2.78 mmol)から、化合物99(218 mg, 86%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.30 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.21-3.44 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 1H), 4.45 (br s, 1H), 7.28-7.37 (m, 5H), 7.97 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 467 (M^-)

実施例93 (化合物100)

実施例76の工程3と同様にして、実施例92の工程2で得られた3-(メチルスルホニルアミノ)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(173 mg, 0.604 mmol)、塩化イソブチリル(316 μ L 3.02 mmol)およびピリジン(292 μ L, 3.62 mmol)から油状化合物を得た。この油状化合物をメタノール(10 mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.00 g, 7.24 mmol)を加え、1時間激しく攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、クロロホルム、水、1.0 mol/L塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、化合物100(111 mg, 41%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 0.99-1.07 (m, 12H), 2.55-2.66 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.05-3.17 (m, 1H), 3.24-3.38 (m, 2H), 7.15 (br t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.24-7.39 (m, 5H), 11.6 (br s, 1H)

実施例94 (化合物101)

工程1：実施例88の工程1と同様にして、2-アミノアセトフェノン塩酸塩(5.47 g, 31.9 mmol)、トリエチルアミン(11.1 mL, 80.0 mmol)およびトリフルオロ無水酢酸(4.96 mL, 35.1 mmol)から、2-(トリフルオロアセチルアミノ)ア

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

セトフェノン(4.38 g, 59%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 2 - (トリフルオロアセチルアミノ) アセトフェノン(3.00 g, 13.0 mmol)およびチオセミカルバジド(1.18 g, 13.0 mmol)から、2 - (トリフルオロアセチルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾンを得た。

工程 3 : 実施例 7 6 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 2 - (トリフルオロアセチルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン、ピバロイルクロリド(50 mmol, 6.16 mL)およびピリジン(60.0 mmol, 4.85 mL)から、化合物 1 0 1 (1.72 g, 28%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.27 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 3.95 (dd, J = 3.0, 13.5 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 3.7, 13.5 Hz, 1H), 7.15 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.92 (br s, 1H), 8.27 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 471 (M^-)

実施例 9 5 (化合物 1 0 2)

実施例 7 6 の工程 3 と同様にして、実施例 8 8 の工程 2 で得られた 2 - (メチルスルホニルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン(100 mg, 0.333 mmol)、塩化イソブチリル(140 μL , 1.33 mmol)およびピリジン(108 μL , 1.33 mmol)から、化合物 1 0 2 (64.6 mg, 39%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 3H), 4.01 (dd, J = 4.8, 14.2 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 7.8, 14.2 Hz, 1H), 5.37 (br s, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H)

実施例 9 6 (化合物 1 0 3)

実施例 9 5 で得られた化合物 1 0 2 (40.0 mg, 0.0805 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解した。この溶液に炭酸カリウム(1.00 g, 7.24 mmol)を加え、1時間激しく攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、クロロホルム、1mol/L 塩酸、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、化合物 1 0 3 (24.2 mg, 84%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.98 (dd, $J = 5.0, 13.9$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 8.2, 13.9$ Hz, 1H), 5.35 (br dd, $J = 5.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H)

実施例 9 7 (化合物 1 0 4)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、3-(ジメチルアミノ)プロピオフェノン(910 mg, 4.26 mmol)およびチオセミカルバジド(387 mg, 4.25 mmol)から、3-(ジメチルアミノ)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(491mg, 46%)を得た。

工程 2 : 実施例 7 6 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 3-(ジメチルアミノ)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(210 mg, 0.839 mmol)、ピバロイルクロリド(496 μL , 3.78 mmol)およびピリジン(326 μL , 3.78 mmol)から、化合物 1 0 4 (116 mg, 33%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 2.23-2.29 (m, 1H), 2.26 (br s, 3H), 2.27 (br s, 3H), 2.46 (ddd, $J = 8.8, 4.3, 11.3$ Hz, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 7.20-7.36 (m, 5H), 7.90 (br s, 1H)

実施例 9 8 (化合物 1 0 5)

工程 1 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、3-カルボメトキシプロピオフェノン(8.13 g, 42.3 mmol)およびチオセミカルバジド(3.86 g, 42.3 mmol)から、3-カルボメトキシプロピオフェノン=チオセミカルバゾン(10.6 g, 94%)を得た。

工程 2 : 実施例 7 6 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 3-カルボメトキシプロピオフェノン=チオセミカルバゾン(7.76 g, 29.2 mmol)、ピバロイルクロリド(14.4 mL, 117 mmol)およびピリジン(11.3 mL, 140 mmol)から、化合物 1 0 5 (9.70 g, 77%)を得た。

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 2.37 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 7.22-7.40 (m, 5H), 7.89 (br s, 1H)

実施例 99 (化合物 106)

水酸化ナトリウム(2.7g, 67 mmol)を水(23 mL)に溶解し、次いでメタノール(30 mL)を加え攪拌した。この溶液に実施例 98 で得られた化合物 105 (9.65 g, 22.3 mmol)を加え、5時間室温で攪拌した。反応液に1mol/L 塩酸(20 mL)、水(30 mL)を加え、析出した白色結晶を濾取した。得られた結晶を水、ジイソプロピルエーテルで洗浄した後、減圧乾燥し、化合物 106 (8.92 g, 96%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.30 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 2.00-2.51 (br s, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 7.23-7.40 (m, 5H), 7.92 (br s, 1H)

実施例 100 (化合物 107)

実施例 99 で得られた化合物 106 (1.21 g, 2.88 mmol)を 0°C に冷却し、オキサリルクロリド(5 mL)を加え、 0°C で1時間反応させた。反応液から溶媒を減圧留去し、残渣を真空乾燥した。残渣にテトラヒドロフランを加え、 0°C で攪拌した後、4 mol/L アンモニアメタノール溶液(5 mL, 20 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に1mol/L 塩酸(20 mL)と水(30 mL)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した白色結晶を濾取した。得られた結晶を水、ジイソプロピルエーテルで洗浄した後、減圧乾燥し、化合物 107 (8.92 g, 96%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 1.17 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 1.81-2.03 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.49-2.75 (m, 1H), 2.95-3.20 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 7.20-7.41 (m, 5H), 10.93 (br s, 2H)

実施例 101 (化合物 108)

実施例 100 と同様にして、実施例 99 で得られた化合物 106 (0.104 g,

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

0.248 mmol)、オキサリルクロリド(5 mL)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.017 g, 0.245 mmol)およびトリエチルアミン(0.062 g, 0.614 mmol)から、化合物 108 (65 mg, 60%)を得た。

APCI-MS (m/z) : 433 (M^{-1})

実施例 102 (化合物 109)

実施例 100と同様にして、実施例 99で得られた化合物 106(1.20 g, 2.86 mmol)、オキサリルクロリド(5 mL)および4 mol/Lメチルアミン-メタノール溶液(10 mL, 40 mmol)から、化合物 109(1.08 g, 87%)を得た。

AP-MS (m/z) : 431 (M^{-1})

実施例 103 (化合物 110)

工程 1 : 実施例 1の工程 1と同様にして、3-(ジメチルアミノカルボニル)プロピオフェノン(4.00 g, 18.7 mmol)およびチオセミカルバジド(1.70 g, 18.7 mmol)から、3-(ジメチルアミノカルボニル)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(3.67 g, 79%)を得た。

工程 2 : 実施例 76の工程 3と同様にして、上記で得られた3-(ジメチルアミノカルボニル)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(2.00 g, 7.99 mmol)、ピバロイルクロリド(3.94 mL, 32.0 mmol)およびピリジン(3.11 mL, 38.4 mmol)から、化合物 110(1.64 g, 49%)を得た。

AP-MS (m/z) : 447 (M^{+1})

実施例 104 (化合物 111)

実施例 100と同様にして、実施例 99で得られた化合物 106(51.8 mg, 0.124 mmol)、オキサリルクロリド(0.5 mL)、エタノールアミン(7.58 mg, 0.248 mmol)およびトリエチルアミン(18.8 mg, 0.186 mmol)から、化合物 111(480 mg, 84%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.65-2.79 (m, 2H), 3.33-3.44 (m, 3H), 3.72 (m, 2H), 6.18 (br s, 1H), 7.22-7.35 (m, 6H), 8.01 (br s, 1H)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

実施例 105 (化合物 112)

実施例 100 と同様にして、実施例 99 で得られた化合物 106 (51.8 mg, 0.124 mmol)、オキサリルクロリド(0.5 mL)、*n*-ブチルアミン(18.14 mg, 0.248 mmol)およびトリエチルアミン(18.8 mg, 0.186 mmol)から、化合物 112 (400 mg, 68%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25-1.60 (m, 4H), 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 2.16 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 5.62 (br s, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H), 7.94 (br s, 1H)

実施例 106 (化合物 113)

実施例 100 と同様にして、実施例 99 で得られた化合物 106 (51.8 mg, 0.124 mmol)、オキサリルクロリド(0.5 mL)、シクロヘキシルアミン(24.6 mg, 0.248 mmol)およびトリエチルアミン(18.8 mg, 0.186 mmol)から、化合物 113 (50 mg, 81%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.05-1.50 (m, 6H), 1.28 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 5.50 (br s, 1H), 7.10-7.38 (m, 5H), 7.93 (br s, 1H)

実施例 107 (化合物 114)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、4-カルボメトキシブチロフェノン (0.588 g, 2.85 mmol)およびチオセミカルバジド(0.260 g, 2.85 mmol)から、4-カルボメトキシブチロフェノン=チオセミカルバゾン(0.700 g, 88%)を得た。

工程 2 : 実施例 76 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 4-カルボメトキシブチロフェノン=チオセミカルバゾン、ピバロイルクロリド(0.549 mL, 4.45 mmol)およびピリジン(0.431 mL, 5.34 mmol)から、化合物 114 (318 mg, 64%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.51-1.60 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 3.03-3.17 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 7.20-7.36 (m, 5H), 7.95 (br s, 1H)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

実施例 108 (化合物 115)

実施例 99 と同様にして、実施例 107 で得られた化合物 114 (254 mg, 0.567 mmol)、水酸化ナトリウム(70.0 mg, 1.75 mmol)、水(2 mL)およびエタノール(4 mL)から、化合物 115 (234 mg, 95%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.65-1.75 (m, 1H), 2.10-2.35 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 1H), 7.23-7.35 (m, 6H), 7.92 (br s, 1H)

実施例 109 (化合物 116)

実施例 100 と同様にして、実施例 108 で得られた化合物 115 (50.0 mg, 0.115 mmol)、オキサリルクロリド(0.5 mL)および40%メチルアミン-メタノール溶液(5 mL)から、化合物 116 (0.028 g, 55%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.50-1.65 (m, 1H), 2.21-2.35 (m, 4H), 2.80 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 3.13 (m, 1H), 5.71 (br s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.97 (br s, 1H)

実施例 110 (化合物 117)

実施例 100 と同様にして、実施例 108 で得られた化合物 115 (51.5 mg, 0.119 mmol)、オキサリルクロリド(0.5 mL)および4mol/L アンモニア-メタノール溶液(5 mL)から、化合物 117 (0.024 g, 47%)を得た。

AP-MS (m/z) : 431 (M^-1)

実施例 111 (化合物 118)

実施例 76 の工程 3 と同様にして、実施例 88 の工程 2 で得られた 2- (メチルスルホニルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン(1.00 g, 3.49 mmol)、無水酢酸(659 μL , 6.98 mmol)およびピリジン(565 μL , 6.98 mmol)から、化合物 118 (302 mg, 26%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.29 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 4.04 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 7.30-7.41 (m, 5H)

AP-MS (m/z) : 329 (M^{+1})

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

実施例 1 1 2 (化合物 1 1 9)

実施例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (10.6 mg, 0.0323 mmol) をテトラヒドロフラン (80 mL) に溶解し、この溶液にジメチルアミノピリジン (7.9 mg, 0.0646 mmol)、ピリジン (7.8 μ L, 0.0969 mmol) を加え、0°C に冷却した。この溶液にピバロイルクロリド (20 μ L, 0.162 mmol) を加え、0°C で 5 分間攪拌し、さらに室温で 4 時間攪拌した。反応液に水、1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 12/1) にて精製し、化合物 1 1 9 (5.3 mg, 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.27 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.98 (dd, $J = 5.2, 14.0$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 8.1, 13.9$ Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.29-7.40 (m, 5H), 8.11 (br s, 1H)

実施例 1 1 3 (化合物 1 2 0)

実施例 8 8 の工程 2 で得られた 2 - (メチルスルホニルアミノ) アセトフェノン = チオセミカルバゾン (300 mg, 1.05 mmol) をテトラヒドロフラン (18 mL) に溶解し、4 - ジメチルアミノピリジン (641 mg, 5.25 mmol)、ピバロイルクロリド (0.13 mL, 1.1 mmol) を加え、室温で攪拌した。さらに、1 時間後、2 時間後に、それぞれピバロイルクロリド (0.065 mL, 0.53 mmol) を加え、合わせて 3.6 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて精製し、化合物 1 2 0 (88 mg, 収率 22%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.34 (s, 9H), 2.96 (s, 3H), 4.06 (dd, $J = 6.2, 13.7$ Hz, 1H), 4.19 (br s, 2H), 4.58 (dd, $J = 7.0, 13.7$ Hz, 1H), 5.20 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.27-7.55 (m, 5H)

AP-MS (m/z) : 371 (M^{++1})

実施例 1 1 4 (化合物 1 2 1)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

6-ブロモヘキサン酸(469 mg, 2.41 mmol)をジクロロメタン(15 mL)に溶解し、オキサリルクロリド(0.28 mL, 3.2 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液から溶媒を減圧留去し、得られた残渣をジクロロメタン(15 mL)に溶解し、実施例113で得られた化合物120(297 mg, 0.802 mmol)、ピリジン(0.20 mL, 2.4 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1)にて精製し、化合物121(315 mg, 収率 72%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.32 (s, 9H), 1.50 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.86 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.40 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.99 (dd, $J = 5.2, 13.6$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 8.2, 13.6$ Hz, 1H), 5.24 (dd, $J = 5.5, 7.9$ Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 8.40 (br s, 1H)

AP-MS (m/z): 547 ($M^+ + 1$)

実施例115 (化合物122)

実施例114で得られた化合物121(315 mg, 0.575 mmol)を、N,N-ジエチルホルムアミド(9.5 mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(187 mg, 2.88 mmol)を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/2)にて精製し、化合物122(211 mg, 収率 72%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.32 (s, 9H), 1.42 (m, 2H), 1.55-1.74 (m, 4H), 2.35 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.28 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.13 (dd, $J = 7.2, 14.3$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 8.3, 13.5$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 5.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 8.37 (s, 1H)

AP-MS (m/z): 510 ($M^+ + 1$)

実施例116 (化合物123)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

実施例 1 1 5 で得られた化合物 1 2 2 (23.6 mg, 0.0463 mmol) をテトラヒドロフラン (1.0 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (36.4 mg, 0.139 mmol) を加え、室温で 25 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア = 5/0.8/0.2) にて精製し、化合物 1 2 3 (7.1 mg, 収率 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.31 (s, 9H), 1.47 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.95 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.14 (br s, 3H), 4.65 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H)

AP-MS (m/z) : 484 ($M^{+}+1$)

実施例 1 1 7 (化合物 1 2 4)

実施例 1 1 6 で得られた化合物 1 2 3 (5.0 mg, 0.010 mmol) をジクロロメタン (0.4 mL) に溶解し、ピリジン (0.0025 mL, 0.031 mmol)、塩化アセチル (0.0015 mL, 0.021 mmol) を加え、室温で 0.8 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて精製し、化合物 1 2 4 (3.9 mg, 収率 72%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.32 (s, 9H), 1.37 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.98 (dd, $J = 5.2, 13.6$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J = 8.2, 13.5$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J = 5.4, 8.2$ Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 7.24-7.38 (m, 5H), 9.08 (s, 1H)

FAB-MS (m/z) : 526 ($M^{+}+1$)

実施例 1 1 8 (化合物 1 2 5)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、3'-ヒドロキシアセトフェノン (279 mg, 2.05 mmol) および 4-エチルチオセミカルバジド (242 mg, 2.03 mmol) から、3'-ヒドロキシアセトフェノン = 4-エチルチオセミカルバゾン (342 mg,

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

70%)を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3'-ヒドロキシアセトフェノン=4-エチルチオセミカルバゾン(200 mg, 0.843 mmol)、無水酢酸(260 mg, 2.53 mmol)およびピリジン(108 μ L, 1.34 mmol)から、化合物 1 2 5 (90 mg, 60%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.02 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.30 (t, $J = 8.4$ Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.30-3.47 (br s, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H)

実施例 1 1 9 (化合物 1 2 6)

実施例 6 5 と同様にして、実施例 1 1 8 で得られた化合物 1 2 5 (187 mg, 0.515 mmol)、メタノール(10 mL)および炭酸カリウム(1.00 g, 7.24 mmol)から、化合物 1 2 6 (81 mg, 49%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.29 (t, $J = 8.4$ Hz, 3H), 3.40 (br s, 2H), 6.65-6.80 (m, 3H), 7.13 (m, 1H), 11.6 (br s, 1H)

実施例 1 2 0 (化合物 1 2 7)

実施例 6 6 で得られた化合物 6 9 (50.5 mg, 0.172 mmol)をジクロロメタン(0.5 mL)に溶解した。この溶液にトリエチルアミン(17.4 mg, 0.172 mmol)、エチルイソシアネート(13.6 μ L, 0.172 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に 1mol/L 塩酸、水を加え、分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水=90/10/1)にて精製し、化合物 1 2 7 (53.3 mg, 85%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 5.03 (br s, 1H), 7.06 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 3H), 8.41 (br s, 1H)

実施例 1 2 1 (化合物 1 2 8)

実施例 7 6 の工程 3 と同様にして、実施例 5 9 の工程 1 で得られた 3'-ヒドロ

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

キシアセトフェノン=チオセミカルバゾン(398 mg, 1.90 mmol)、塩化イソブチリル(1.56 mL, 7.60 mmol)およびピリジン(721 mg, 9.12 mmol)から、化合物 1 2 8 (500 mg, 63%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 7.00 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.93 (br s, 1H)

実施例 1 2 2 (化合物 1 2 9)

実施例 6 5 と同様にして、実施例 1 2 1 で得られた化合物 1 2 8 (420 mg, 1.00 mmol)および炭酸カリウム(1.00 g, 7.24 mmol)から、化合物 1 2 9 (298 mg, 85%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.63 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.94 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.15 (br t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H)

実施例 1 2 3 (化合物 1 3 0)

実施例 7 6 の工程 3 と同様にして、実施例 5 3 の工程 1 で得られた 2'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(253 mg, 1.11 mmol)、ピバロイルクロリド(546 μL , 4.44 mmol)およびピリジン(389 μL , 4.80 mmol)から、化合物 1 3 0 (389 mg, 88%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.95 (br s, 1H)

実施例 1 2 4 (化合物 1 3 1)

実施例 7 6 の工程 3 と同様にして、実施例 5 3 の工程 1 で得られた 2'-クロロアセトフェノン=チオセミカルバゾン(400 mg, 1.89 mmol)、塩化イソブチリル(594 μL , 5.67 mmol)およびピリジン(538 mg, 6.80 mmol)から、化合物 1 3 1 (389 mg, 86%)を得た。

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.96 (br s, 1H)

実施例 1 2 5 (化合物 1 3 2)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、1 - (5 - プロモ - 2 - チエニル) エタノン (630 mg, 3.07 mmol) およびチオセミカルバジド (281 mg, 3.07 mmol) から、1 - (5 - プロモ - 2 - チエニル) エタノン = チオセミカルバゾン (7.33 mg, 86%) を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1 - (5 - プロモ - 2 - チエニル) エタノン = チオセミカルバゾン (2.11 mg, 0.758 mmol) および無水酢酸 (10 mL) から、化合物 1 3 2 (158 mg, 58%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 6.84 (br s, 1H), 6.86 (br s, 1H), 8.29 (br s, 1H)

実施例 1 2 6 (化合物 1 3 3)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、1 - (3 - プロモ - 2 - チエニル) エタノン (108 mg, 0.388 mmol) およびチオセミカルバジド (36.5 mg, 0.399 mmol) から、1 - (3 - プロモ - 2 - チエニル) エタノン = チオセミカルバゾンを得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1 - (3 - プロモ - 2 - チエニル) エタノン = チオセミカルバゾン および無水酢酸 (10 mL) から、化合物 1 3 3 (139 mg, 99%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.04 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 6.96 (br s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H)

実施例 1 2 7 (化合物 1 3 4)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、1 - (3 - クロロ - 2 - チエニル) エタノン (137 mg, 0.853 mmol) およびチオセミカルバジド (78 mg, 0.853 mmol) から、1 - (3 - クロロ - 2 - チエニル) エタノン = チオセミカルバゾンを得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 1 - (3 - クロロ - 2

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

ーチエニル) エタノン=チオセミカルバゾンおよび無水酢酸(10 mL)から、化合物 1 3 4 (158 mg, 58%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.14 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 6.89 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.28 (br s, 1H)

実施例 1 2 8 (化合物 1 3 5)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、1-(3-クロロ-2-チエニル) エタノン(92.9 mg, 0.578 mmol)およびチオセミカルバジド(52.9 mg, 0.578 mmol)から、1-(3-クロロ-2-チエニル)エタノン=チオセミカルバゾン(96.1 mg, 71%)を得た。

工程 2 : 実施例 7 6 の工程 3 と同様にして、上記で得られた 1-(3-クロロ-2-チエニル) エタノン=チオセミカルバゾン(86.9 mg, 0.372 mmol)、ピバロイルクロリド(138 μL , 1.12 mmol)およびピリジン(108 μL , 1.34 mmol)から、化合物 1 3 4 (90 mg, 60%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.33 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 6.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H)

実施例 1 2 9 (化合物 1 3 6)

実施例 1 1 で得られた化合物 1 4 (41 mg, 0.17 mmol)をアセトニトリル(0.5 mL)に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート(0.114 mg, 0.522 mmol)、DMAP(43 mg, 0.35 mmol)を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィ(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、化合物 1 3 6 (24 mg, 41%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.47 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.14-7.48 (m, 6H)

AP-MS (m/z): 334 (M^- -1)

実施例 1 3 0 (化合物 1 3 7)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

実施例 1 1 で得られた化合物 1 4 (74 mg, 0.31 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、60% 水素化ナトリウム (50 mg, 1.3 mmol)、ジメチルカルバモイルクロリド (0.116 mL, 1.26 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=40/1、次いで酢酸エチル/n-ヘキサン=3/1) にて精製し、化合物 1 3 7 (44 mg, 46%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.23 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.00 (s, 6H), 7.20-7.45 (m, 5H)

AP-MS (m/z): 307 (M^++1)

実施例 1 3 1 (化合物 1 3 8)

工程 1 : 臭化銅(II) (130 mg, 0.583 mmol) をアセトニトリル (5.4 mL) に溶解し、氷冷下亜硝酸 tert-ブチル (0.093 mL, 0.78 mmol) を加え、10 分間攪拌した後、実施例 1 1 で得られた化合物 1 4 (180 mg, 0.486 mmol) を加え、室温まで徐々に昇温しながら 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/18) にて精製し、3-アセチル-5-ブロモ-2-メチル-2-フェニル-1, 3, 4-チアジアリン (145 mg, 84%) を得た。

工程 2 : 上記で得られた 3-アセチル-5-ブロモ-2-メチル-2-フェニル-1, 3, 4-チアジアリン (50 mg, 0.17 mmol) をジクロロメタン (0.5 mL) に溶解し、ピペリジン (0.033 mL, 0.33 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。さらに反応液にピペリジン (0.165 mL, 1.67 mmol) を加え、同温度で 5.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム) にて精製し、化合物 1 3 8 (12 mg, 24%) を得た。

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.60 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.24 (m, 4H), 7.20-7.39 (m, 3H), 7.45 (m, 2H)

AP-MS (m/z) : 304 (M^{++1})

実施例 1 3 2 (化合物 1 3 9)

実施例 1 3 1 の工程 2 と同様にして、実施例 1 3 1 の工程 1 で得られた 3-アセチル-5-ブロモ-2-メチル-2-フェニル-1, 3, 4-チアジアリン(61 mg, 0.20 mmol)および 4-メチルピペリジン(0.483 mL, 4.08 mmol)から、化合物 1 3 9 (38 mg, 59%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.44-1.71 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 7.20-7.49 (m, 3H), 7.46 (m, 2H)

AP-MS (m/z) : 318 (M^{++1})

実施例 1 3 3 (化合物 1 4 0)

実施例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (50 mg, 0.15 mmol)をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、ピリジン(0.031 mL, 0.38 mmol)、ヘキサノイルクロリド(0.053 mL, 0.38 mmol)を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。さらに反応液にピリジン(0.012 mL, 0.15 mmol)およびヘキサノイルクロリド(0.021 mL, 0.15 mmol)を加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧除去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=15/1)にて精製し、化合物 1 4 0 (52 mg, 80%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.90 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.22-1.41 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.98 (dd, $J = 5.4, 13.9$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 8.1, 13.9$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J = 5.4, 8.1$ Hz, 1H), 7.20-7.44 (m, 5H), 8.02 (s, 1H)

AP-MS (m/z) : 427 (M^{++1})

実施例 1 3 4 (化合物 1 4 1)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

実施例 1 3 3 と同様にして、実施例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (100 mg, 0.305 mmol)、ピリジン(0.062 mL, 0.78 mmol)およびクロトノイルクロリド (0.075 mL, 0.78 mmol)から、化合物 1 4 1 (22 mg, 18%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.91 (dd, $J = 1.7, 7.0$ Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.99 (dd, $J = 5.6, 13.9$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 7.6, 13.9$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J = 5.6, 7.6$ Hz, 1H), 5.86 (dd, $J = 1.7, 15.2$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.0, 15.2$ Hz, 1H), 7.22-7.41 (m, 5H), 8.49 (s, 1H)

AP-MS (m/z) : 397 ($M^{+}+1$)

実施例 1 3 5 (化合物 1 4 2)

実施例 1 3 3 と同様にして、実施例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (50 mg, 0.15 mmol)、ピリジン(0.062 mL, 0.76 mmol)およびシクロプロパンカルボニルクロリド(0.070 mL, 0.76 mmol)から、化合物 1 4 2 (42 mg, 70%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 0.87-0.98 (m, 4H), 1.77 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.97 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 7.22-7.42 (m, 5H)

AP-MS (m/z) : 397 ($M^{+}+1$)

実施例 1 3 6 (化合物 1 4 3)

実施例 1 3 3 と同様にして、実施例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (80 mg, 0.24 mmol)、ピリジン(0.069 mL, 0.85 mmol)および2-アセトキシイソブチルクロリド (0.12 mL, 0.85 mmol)から、化合物 1 4 3 (24 mg, 22%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.65 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.99 (dd, $J = 5.5, 14.0$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 8.1, 14.0$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J = 5.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.29-7.46 (m, 5H), 8.53 (s, 1H)

AP-MS (m/z) : 457 ($M^{+}+1$)

実施例 1 3 7 (化合物 1 4 4)

実施例 1 3 6 で得られた化合物 1 4 3 (21 mg, 0.045 mmol)をメタノール(1.6 mL)および水(0.8 mL)の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム(11 mg, 0.45 mmol)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、化合物 1 4 4 (11 mg, 56%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.44 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.85 (br s, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.98 (dd, $J = 5.6, 13.9$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 7.8, 13.9$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 5.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.25-7.42 (m, 5H), 9.36 (s, 1H)

AP-MS (m/z) : 415 (M^{++1})

実施例 1 3 8 (化合物 1 4 5)

実施例 1 3 3 と同様にして、実施例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (50 mg, 0.15 mmol)、ピリジン(0.031 mL, 0.38 mmol)およびメトキシアセチルクロリド(0.035 mL, 0.38 mmol)から、化合物 1 4 5 (53 mg, 86%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.32 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.00 (dd, $J = 5.8, 13.9$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 7.8, 13.9$ Hz, 1H), 5.46 (dd, $J = 5.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H), 8.94 (s, 1H)

AP-MS (m/z) : 401 (M^{++1})

実施例 1 3 9 (化合物 1 4 6)

実施例 1 3 3 と同様にして、実施例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (100 mg, 0.305 mmol)、ピリジン(0.062 mL, 0.76 mmol)およびクロロアセチルクロリド(0.061 mL, 0.76 mmol)から、化合物 1 4 6 (105 mg, 85%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.34 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 4.02 (dd, $J = 5.6, 14.0$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 7.8, 14.0$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 5.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.22-7.43 (m, 5H), 8.87 (s, 1H)

AP-MS (m/z) : 405 (M^{++1})

実施例 1 4 0 (化合物 1 4 7)

実施例 1 3 9 で得られた化合物 1 4 6 (50 mg, 0.12 mmol)をメタノール(1 mL)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

に溶解し、50%ジメチルアミン水溶液(0.033 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。さらに反応液に50%ジメチルアミン水溶液(0.033 mL)を加え、同温度で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/アセトン=1/1)にて精製し、化合物147(20 mg, 39%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.34 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.96 (s, 3H), 3.06 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 5.36 (br, 1H), 7.25-7.41 (m, 5H)

AP-MS (m/z) : 414 ($M^{+}+1$)

実施例141 (化合物148)

実施例133と同様にして、実施例111で得られた化合物118(297 mg, 0.903 mmol)、ピリジン(0.183 mL, 2.26 mmol)および4-(クロロホルミル)酪酸メチル(0.312 mL, 2.26 mmol)から、化合物148(304 mg, 74%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.00 (m, 2H), 2.32-2.56 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.01 (dd, J = 5.4, 13.9 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 7.9, 13.9 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 7.21-7.49 (m, 5H), 8.54 (s, 1H)

AP-MS (m/z) : 457 ($M^{+}+1$)

実施例142 (化合物149)

実施例137と同様にして、実施例141で得られた化合物148(262 mg, 0.573 mmol)を水酸化リチウム一水和物(206 mg, 4.91 mmol)で処理した後、反応液に氷および0.5 mol/L塩酸を加え、クロロホルムとメタノールの混合溶媒で抽出した。抽出液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=43/7)にて精製し、化合物149(222 mg, 88%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.89 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.33 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.99 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

AP-MS (m/z) : 441 (M^{-1})

実施例 1 4 3 (化合物 1 5 0)

実施例 1 4 2 で得られた化合物 1 4 9 (83 mg, 0.19 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (3.2 mL) に溶解し、塩化チオニル (3.2 mL) を加え、60°C で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて精製し、化合物 1 5 0 (61 mg, 76%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.09 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.80 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H), 3.05 (s, 3H), 3.95 (dd, $J = 3.7, 13.9$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 9.6, 13.9$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 3.7, 9.6$ Hz, 1H), 7.29-7.47 (m, 3H), 7.58 (m, 2H)

AP-MS (m/z) : 425 (M^{+1})

実施例 1 4 4 (化合物 1 5 1)

実施例 1 3 3 と同様にして、実施例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (100 mg, 0.305 mmol)、ピリジン (0.062 mL, 0.76 mmol) および 4-プロモブチリルクロリド (0.088 mL, 0.76 mmol) から、化合物 1 5 1 (113 mg, 78%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.20 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.55 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.47 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.99 (dd, $J = 5.5, 13.9$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 7.9, 13.9$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J = 5.5, 7.9$ Hz, 1H), 7.23-7.42 (m, 5H), 8.18 (s, 1H)

AP-MS (m/z) : 476 (M^{-1})

実施例 1 4 5 (化合物 1 5 2)

実施例 1 4 4 で得られた化合物 1 5 1 (70 mg, 0.15 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (1.8 mL) に溶解し、60%水素化ナトリウム (9 mg, 0.2 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1) にて精製し、化合物 1 5 2 (51 mg, 88%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.20 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.57 (m, 2H),

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

2.95 (s, 3H), 3.93 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 5.5, 13.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 8.1, 13.9 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 5.5, 8.1 Hz, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H)

AP-MS (m/z) : 397 (M⁺+1)

実施例 1 4 6 (化合物 1 5 3)

実施例 1 3 3 と同様にして、実施例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (100 mg, 0.305 mmol)、ピリジン(0.087 mL, 1.1 mmol)および 5-ブロモバレリルクロリド(0.143 mL, 1.07 mmol)から、化合物 1 5 3 (120 mg, 80%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 1.75-1.98 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.40 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 5.5, 13.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 7.9, 13.9 Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 5.5, 7.9 Hz, 1H), 7.23-7.42 (m, 5H), 8.22 (s, 1H)

AP-MS (m/z) : 491, 493 (M⁺+1)

実施例 1 4 7 (化合物 1 5 4)

実施例 1 4 5 と同様にして、実施例 1 4 6 で得られた化合物 1 5 3 (60 mg, 0.12 mmol)および 60%水素化ナトリウム(7 mg, 0.2 mmol)から、化合物 1 5 4 (36 mg, 72%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 1.81-2.02 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 4.8, 13.8 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 8.4, 13.8 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.41 (m, 5H)

AP-MS (m/z) : 411 (M⁺+1)

実施例 1 4 8 (化合物 1 5 5)

実施例 1 3 3 と同様にして、実施例 1 1 1 で得られた化合物 1 1 8 (99 mg, 0.30 mmol)、ピリジン(0.061 mL, 0.75 mmol)および 6-ブロモヘキサノイルクロリド (0.115 mL, 0.754 mmol)から、化合物 1 5 5 (122 mg, 80%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 1.40-1.77 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.35 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.40 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 5.4, 14.0 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 7.9, 14.0 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 5.4, 7.9 Hz,

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

¹H), 7.20-7.43 (m, 5H), 8.06 (s, 1H)

AP-MS (m/z) : 505, 507 (M⁺⁺¹)

実施例 1 4 9 (化合物 1 5 6)

実施例 1 4 5 と同様にして、実施例 1 4 8 で得られた化合物 1 5 5 (63 mg, 0.12 mmol) および 60% 水素化ナトリウム (7 mg, 0.2 mmol) から、化合物 1 5 6 (17 mg, 32%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) : 1.55-1.78 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.87 (dd, J = 7.9, 13.7 Hz, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.29 (dd, J = 5.6, 13.7 Hz, 1H), 7.20-7.41 (m, 6H)

AP-MS (m/z) : 425 (M⁺⁺¹)

実施例 1 5 0 (化合物 1 5 7)

実施例 9 2 で得られた化合物 9 9 (1.50 g, 3.21 mmol) をメタノール (30 mL) に溶解し、50°C で水素化ホウ素ナトリウム (1.21 g, 32.0 mmol) を徐々に加え、同温度で 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて精製し、化合物 1 5 7 (0.26 g, 21%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 1.31 (s, 9H), 2.62 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.19-7.38 (m, 5H)

AP-MS (m/z): 385 (M⁺⁺¹)

実施例 1 5 1 (化合物 1 5 8)

実施例 1 3 3 と同様にして、実施例 1 5 0 で得られた化合物 1 5 7 (97 mg, 0.25 mmol)、ピリジン (0.051 mL, 0.63 mmol) および 4-ブromobutyl chloride (0.073 mL, 0.63 mmol) から、化合物 1 5 8 (114 mg, 85%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 1.32 (s, 9H), 2.22 (m, 2H), 2.58 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.49 (t, J = 6.2

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

Hz, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.45 (br t, 1H), 7.21-7.39 (m, 5H), 8.00 (s, 1H)

AP-MS (m/z) : 533, 535 (M^{+1})

実施例 1 5 2 (化合物 1 5 9)

実施例 1 4 5 と同様にして、実施例 1 5 1 で得られた化合物 1 5 8 (110 mg, 0.206 mmol) および 60% 水素化ナトリウム (12 mg, 0.31 mmol) から、化合物 1 5 9 (64 mg, 68%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.34 (s, 9H), 2.23 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 4.01 (br t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.20-7.37 (m, 5H)

AP-MS (m/z): 453 (M^{+1})

実施例 1 5 3 (化合物 1 6 0)

実施例 1 1 2 で得られた化合物 1 1 9 (21 mg, 0.052 mmol) をトルエン (1 mL) および テトラヒドロフラン (1 mL) の混合溶媒に溶解し、2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) - 1, 3-ジチア- 2, 4-ジホスホエタン- 2, 4-ジスルフィド (ローソンス試薬; Lawesson's reagent) (43 mg, 0.11 mmol) を加え、90°C で 5 時間攪拌した。反応液を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて精製し、化合物 1 6 0 (15 mg, 67%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.30 (s, 9H), 2.76 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 4.08 (dd, $J = 7.3, 13.8$ Hz, 1H), 5.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 7.3, 13.8$ Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H), 8.16 (s, 1H)

AP-MS (m/z): 429 (M^{+1})

実施例 1 5 4 (化合物 1 6 1)

実施例 1 0 0 と同様にして、実施例 9 9 で得られた化合物 1 0 6 (0.165 g, 0.393 mmol)、オキサリルクロリド (2 mL)、2- (メチルアミノ) エタノール (295 mg, 3.93 mmol) および トリエチルアミン (476 mg, 4.72 mmol) から、化合物 1 6 1 (70 mg, 37%) を得た。

AP-MS (m/z) : 475 (M^{-1})

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

実施例 155 (化合物 162)

実施例 100と同様にして、実施例 99で得られた化合物 106 (0.165 g, 0.393 mmol)、オキサリルクロリド (2 mL) およびジエタノールアミン (413 mg, 3.93 mmol) から、化合物 162 (135 mg, 68%) を得た。

AP-MS (m/z) : 507 (M^{++1})

実施例 156 (化合物 163 および化合物 164)

実施例 100と同様にして、実施例 99で得られた化合物 106 (0.099 g, 0.237 mmol)、オキサリルクロリド (1.25 mL) および 3-アミノ-1,2-プロパンジオール (92 μ L, 1.19 mmol) から、化合物 163 (6.2 mg, 5%) および化合物 164 (36.1 mg, 31%) を得た。

化合物 163

AP-MS (m/z) : 493 (M^{++1})

化合物 164

AP-MS (m/z) : 493 (M^{++1})

実施例 157 (化合物 165)

実施例 100と同様にして、実施例 108で得られた化合物 115 (0.102 g, 0.236 mmol)、オキサリルクロリド (1.25 mL) および 2-アミノエタノール (144 mg, 2.36 mmol) から、化合物 165 (37 mg, 33%) を得た。

AP-MS (m/z) : 477 (M^{++1})

実施例 158 (化合物 166)

実施例 98で得られた化合物 105 (0.200 g, 0.461 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、0°C で水素化リチウムアルミニウム (30 mg, 0.791 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水、30% 水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1) にて精製し、化合物 166 (64.0 mg, 34%) を得た。

 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.65 (m, 1H),

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

2.08 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 7.21-7.38 (m, 5H), 7.95 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 404 (M^{-1})

実施例 159 (化合物 167)

実施例 158 で得られた化合物 166 (0.0448 g, 0.110 mmol) を N,N-ジメチルアセトアミド (0.5 mL) に溶解し、0°C で攪拌しながらスルファモイルクロリド (51.1 mg, 0.442 mmol) を加え、0°C で 20 分間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌した後、析出した固体を濾取し、減圧乾燥した。得られた固体を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1) にて精製し、化合物 167 (30.2 mg, 57%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.89 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.08 (br s, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.93 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 483 (M^{-1})

実施例 160 (化合物 168 および化合物 169)

工程 1 : 2-アミノアセトフェノン塩酸塩 (4.56 g, 26.6 mmol) をジクロロメタン (250 mL) に溶解し、トリエチルアミン (9.30 mL, 66.7 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を 0°C に冷却した後、クロロメタンスルホニルクロリド (純度 90%, 3.60 mL, 36.3 mmol) を加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応液に 2 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、乾燥して 2-(クロロメチルスルホニルアミノ)アセトフェノン (5.00 g, 76%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 4.67 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.54 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.01 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 247 (M^+)

工程 2 : 上記で得られた 2-(クロロメチルスルホニルアミノ)アセトフェノン

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

(1.00 g, 4.05 mmol)とチオセミカルバジド塩酸塩(1.03 g, 8.07 mmol)をメタノール(60 mL)に溶解した。この溶液に濃塩酸(1.00 mL)を加え、60°Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/1および2/1)にて精製し、2-(クロロメチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン(0.51 g, 40%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.17 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.52-7.56 (m, 2H), 8.13 (br s, 1H), 8.48 (br, 2H), 8.85 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 319 (M^+)

工程3 : 上記で得られた2-(クロロメチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン(7.48 g, 23.4 mmol)をクロロホルム (250 mL)に溶解し、ビリジン(11.4 mL, 141 mmol)、ヒバロイルクロリド(8.70 mL, 70.6 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に無水酢酸(4.40 mL, 46.6 mmol)を加え、さらに室温で15時間攪拌した。反応液に2 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/1および2/1)にて精製し、化合物168(3.56 g, 25%)および化合物169(1.77 g, 14%)を得た。

化合物168

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.16 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 4.00 (dd, J = 11.3, 8.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 8.10 (br s, 1H), 11.2 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 446 (M^+)

化合物169

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.95 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J =

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

12.0 Hz, 1H), 7.25-7.39 (m, 5H), 8.08 (br s, 1H), 11.6 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 404 (M⁺)

実施例 161 (化合物 170 および化合物 171)

工程 1 : 2-アミノアセトフェノン塩酸塩(1.00 g, 5.85 mmol)をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、トリエチルアミン(2.50 mL, 17.9 mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応液を0°Cに冷却した後、クロロエタンスルホニルクロリド(0.92 mL, 8.80 mmol)を加え、同温度で15分間攪拌した。反応液に2 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒を加えて結晶化し、2-(ビニルスルホニルアミノ)アセトフェノン(0.42 g, 32%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 4.54 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 5.42 (br s, 1H), 5.94 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.53 (br dd, J = 16.2, 9.9 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 5.1 Hz, 1H)

AP-MS (m/z) : 225 (M⁺)

工程 2 : 上記で得られた2-(ビニルスルホニルアミノ)アセトフェノン(0.32 g, 1.42 mmol)とチオセミカルバジド塩酸塩(0.27 g, 2.13 mmol)をメタノール(20 mL)に溶解した。この溶液に濃塩酸(2 滴)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1)にて精製し、2-(ビニルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン(0.25 g, 58%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 4.10 (s, 2H), 5.97 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 16.8, 9.9 Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.52-7.53 (m, 3H), 7.81 (br s, 1H), 8.70 (m, 1H)

AP-MS (m/z) : 297 (M⁺)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

工程 3 : 上記で得られた 2 - (ビニルスルホニルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン(0.25 g, 0.83 mmol)をアセトン(10 mL)に溶解し、ピリジン(0.34 mL, 4.17 mmol)、ピバロイルクロリド(0.31 mL, 2.50 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に無水酢酸(0.16 mL, 1.66 mmol)を加え、さらに3日間室温で攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと2 mol/L 塩酸を加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/1)にて精製し、化合物 1 7 0 (0.18 g, 52%)と化合物 1 7 1 (0.10 g, 26%)を得た。

化合物 1 7 0

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.27 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 3.87 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 13.4, 7.9 Hz, 1H), 5.57 (br s, 1H), 5.92 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 16.5, 9.9 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 5H), 8.22 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 424 (M^+)

化合物 1 7 1

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 3.85 (dd, J = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 13.5, 8.1 Hz, 1H), 5.29 (br s, 1H), 5.93 (br d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.27 (br d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.53 (br dd, J = 16.4, 9.6 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 5H), 8.06 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 466 (M^+)

実施例 1 6 2 (化合物 1 7 2)

実施例 1 6 1 の工程 3 で得られた化合物 1 7 0 (0.05 g, 0.11 mmol)をアセトニトリル(3 mL)に溶解し、モルホリン(0.10 mL)を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/*メ*タノール=10/1)にて精製し、化合物 1 7 2 (0.04 g, 77%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.27 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.42-2.45 (m,

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

4H), 2.78 (dquin, $J = 16.5, 6.0$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.65-3.68 (m, 4H), 4.04 (dd, $J = 14.1, 4.8$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 14.1, 7.5$ Hz, 1H), 5.73 (br s, 1H), 7.30-7.38 (m, 5H), 8.05 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 511 (M^+)

実施例 1 6 3 (化合物 1 7 3)

実施例 1 6 2 と同様にして、実施例 1 6 1 の工程 3 で得られた化合物 1 7 0 (0.05 g, 0.11 mmol) および 70% エチルアミン水溶液 (0.10 mL) から、化合物 1 7 3 (0.03 g, 66%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.10 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.27 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.65 (quin, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.18-3.20 (m, 2H), 4.00 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 5H), 8.07 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 470 (M^{++1})

実施例 1 6 4 (化合物 1 7 4)

実施例 1 6 2 と同様にして、実施例 1 6 1 の工程 3 で得られた化合物 1 7 0 (0.05 g, 0.11 mmol) および 2 mol/L ジメチルアミンのメタノール溶液 (0.10 mL) から、化合物 1 7 4 (0.03 g, 67%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.26 (s, 9H), 2.24 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.71-2.81 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 4.00 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 6.00 (br s, 1H), 7.31-7.36 (m, 5H), 8.06 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 469 (M^+)

実施例 1 6 5 (化合物 1 7 5)

実施例 1 6 2 と同様にして、実施例 1 6 1 の工程 3 で得られた化合物 1 7 0 (0.05 g, 0.11 mmol) および 2-アミノエタノール (0.10 mL) から、化合物 1 7 5 (0.03 g, 52%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.26 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 2.65-2.78 (m, 2H), 3.08-3.30 (m, 4H), 3.64 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.54

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

(d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 8.25 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 485 (M^+)

実施例 166 (化合物 176)

実施例 162 と同様にして、実施例 161 の工程 3 で得られた化合物 171 (0.05 g, 0.11 mmol) および 70% エチルアミン水溶液 (0.10 mL) から化合物 176 (0.01 g, 26%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.18 (m, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.63 (quin, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.73 (br q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.84 (br q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.18 (br t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.85 (br s, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 512 (M^{+1})

実施例 167 (化合物 177)

実施例 162 と同様にして、実施例 161 の工程 3 で得られた化合物 171 (0.05 g, 0.11 mmol) および 2 mol/L ジメチルアミンのメタノール溶液 (0.10 mL) から、化合物 177 (0.02 g, 39%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.28 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.25 (s, 6H), 2.73 (br q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.84 (br q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.18 (br t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.85 (br s, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 512 (M^{+1})

実施例 168 (化合物 178)

実施例 11 と同様にして、実施例 98 の工程 1 で得られたカルボメトキシプロピオフェノン=チオセミカルバゾン (0.144 g, 0.543 mmol)、無水酢酸 (77 μL , 0.814 mmol) およびピリジン (79 μL , 0.977 mmol) から、化合物 178 (64.0 mg, 38%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.13 (s, 3H), 2.20-2.70 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 6.52 (br s, 2H), 7.20-7.35 (m, 5H)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

実施例 169 (化合物 179)

実施例 15 と同様にして、実施例 168 で得られた化合物 178 (0.0200 g, 0.0650 mmol)、ピバロイルクロリド (16 μ L, 0.130 mmol) およびピリジン (15 μ L, 0.182 mmol) から、化合物 179 (24.0 mg, 94%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.30 (s, 9H), 2.10 (s, 3H), 2.17-2.75 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 7.18-7.32 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 390 (M^-)

実施例 170 (化合物 180)

実施例 93 で得られた化合物 100 (304 mg, 0.0690 mmol) と塩化セリウム七水和物 (257 mg, 0.690 mmol) をメタノール (800 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (522 mg, 13.8 mmol) を少しずつ加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1 mol/L 塩酸 (100 mL) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/アセトン/酢酸エチル/n-ヘキサン=9/1/1/1) にて精製し、化合物 180 (217 mg, 85%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 2.68 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.18 (br s, 2H), 4.51 (br s, 1H), 7.30 (m, 5H)

AP-MS (m/z) : 371 (M^++1)

実施例 171 (化合物 181)

実施例 15 と同様にして、実施例 170 で得られた化合物 180 (100 mg, 0.270 mmol)、ピリジン (65.4 μ L, 0.810 mmol) およびピバロイルクロリド (83.4 μ L, 0.676 mmol) から、化合物 181 (87.3 mg, 71%) を得た。

AP-MS (m/z) : 455 (M^++1)

実施例 172 (化合物 182)

実施例 170 で得られた化合物 180 (60.6 mg, 0.170 mmol) をジクロロメタンに溶解し、ピリジン (63.2 μ L, 0.788 mmol) と 5-ブロモバレリルクロリド (23.0

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

μL, 0.172 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に1mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をジメチルスルホキシド(0.3 mL)に溶解し、酢酸ナトリウム(58.7 mg)を加え、100°Cで5分間攪拌した。反応液に水(20 mL)、1mol/L 塩酸 (20 mL)を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/アセトン/酢酸エチル/n-ヘキサン=9/1/1/1)にて精製し、化合物 1 8 2 (42.5 mg, 45%)を得た。

AP-MS (m/z) : 453 (M⁺+1)

実施例 1 7 3 (化合物 1 8 3)

実施例 1 7 0 で得られた化合物 1 8 0 (100 mg, 0.270 mmol)とピリジン(31.5 μL, 0.389 mmol)をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、0°Cで4-ブロモブチリクロリド(37.5 μL, 0.324 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に1mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にメタノール(20 mL)と炭酸カリウム(1.0 g)を加え、室温で20分間激しく攪拌した。反応液に水と1mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/アセトン/酢酸エチル/n-ヘキサン=9/1/1/1)にて精製し、化合物 1 8 3 (27.6 mg, 37%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.22 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.31-3.47 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 2H), 5.0 (br s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H)

AP-MS (m/z) : 437 (M⁻-1)

実施例 1 7 4 (化合物 1 8 4)

実施例 1 7 3 と同様にして、実施例 1 7 0 で得られた化合物 1 8 0 (84.1 mg, 0.227 mmol)をピリジン(88.0 μL, 1.09 mmol)および5-ブロモバレリクロリド(121 μL, 0.908 mmol)で処理した後、メタノールおよび炭酸カリウム(1.0 g)で

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

処理することにより、化合物 1 8 4 (89.1 mg, 81%)を得た。

AP-MS (m/z) : 485 ($M^{+}+1$)

実施例 1 7 5 (化合物 1 8 5)

実施例 9 2 の工程 3 と同様にして、3- (メチルスルホニルアミノ) プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(14.4 g, 47.9 mmol)、塩化プロピオニル(16.7 mL, 192 mmol)およびピリジン(18.6 mL, 230 mmol)から、化合物 1 8 5 (16.7 g, 85%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.63 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 4.55 (br s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 8.01 (br s, 1H)

実施例 1 7 6 (化合物 1 8 6)

実施例 1 7 0 と同様にして、実施例 1 7 5 で得られた化合物 1 8 5 (16.7 g, 40.5 mmol)、塩化セリウム七水和物(15.1 g, 40.5 mol)および水素化ホウ素ナトリウム(12.8 g, 338 mol)から、化合物 1 8 6 (11.7 g, 81%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.13 (t, $J = 8.7$ Hz, 3H), 2.61-2.71 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.27-3.47 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 1H), 4.21 (br s, 2H), 4.65 (br s, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H)

実施例 1 7 7 (化合物 1 8 7)

実施例 1 5 と同様にして、実施例 1 7 6 で得られた化合物 1 8 6 (96.0 mg, 0.269 mmol)、ピリジン(65.4 μL , 0.810 mmol)およびピバロイルクロリド(83.4 μL , 0.676 mmol)から、化合物 1 8 7 (90.3 mg, 76%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.13 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.28 (s, 9H), 2.66 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.58 (br s, 1H), 7.32 (m, 5H), 8.08 (br s, 1H)

AP-MS (m/z) : 441 ($M^{+}+1$)

実施例 1 7 8 (化合物 1 8 8)

実施例 1 7 2 と同様にして、実施例 1 7 6 で得られた化合物 1 8 6 (100 mg,

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

0.221 mmol)、ピリジン(85 μ L, 1.05 mmol)、4-ブロモブチリルクロリド(110 μ L, 0.949 mmol)および炭酸カリウム(1.0 g)から、化合物 188 (42.5 mg, 45%)を得た。

。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.50-2.81 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 4.52 (br s, 1H), 7.20-7.34 (m, 5H)

AP-MS (m/z) : 424 (M^- -1)

実施例 179 (化合物 189)

実施例 172 と同様にして、実施例 176 で得られた化合物 186 (60.6 mg, 0.170 mmol)、ピリジン(63.2 μ L, 0.788 mmol)、5-ブロモバレリルクロリド(110 μ L, 0.949 mmol)および炭酸カリウム(1.0 g)から、化合物 189 (27.6 mg, 37%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.79-1.99 (m, 4H), 2.54-2.75 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 3.19-3.27 (m, 2H), 3.57-3.68 (m, 1H), 3.83-3.95 (m, 2H), 4.36 (br s, 1H), 7.20-7.37 (m, 5H)

AP-MS (m/z) : 439 (M^{++} -1)

実施例 180 (化合物 190)

実施例 170 と同様にして、実施例 98 で得られた化合物 105 (1.01 g, 2.33 mmol)および水素化ホウ素ナトリウム(2.20 g, 58.2 mmol)から、化合物 190 (86.5 mg, 0.248 mmol)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.30 (s, 9H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.63-2.86 (m, 2H), 3.41-3.51 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.09 (br s, 2H), 7.22-7.43 (m, 5H)

実施例 181 (化合物 191)

実施例 133 と同様にして、実施例 180 で得られた化合物 190 (86.5 mg, 0.248 mmol)および4-ブロモブチリルクロリド(57 μ L, 0.495 mmol)から、化合物 191 (89.5 mg, 29%)を得た。

AP-MS (m/z) : 496 (M^- -1)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

実施例 182 (化合物 192)

実施例 181 で得られた化合物 191 (89.5mg, 0.18mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) に溶解し、60% 水素化ナトリウム (14 mg, 0.359 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン = 2/1) にて精製し、化合物 192 (30.2 mg, 40%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.36 (s, 9H), 2.17-2.42 (m, 3H), 2.53-2.84 (m, 4H), 3.38-3.50 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.97 (m, 2H), 7.22-7.39 (m, 5H)

実施例 183 (化合物 193)

実施例 99 と同様にして、実施例 182 で得られた化合物 192 (30.2 mg, 0.723 mmol) および水酸化ナトリウム (8.7 mg, 0.217 mmol) から、化合物 193 (21.7mg, 74%) を得た。

AP-MS (m/z) : 402 (M^- -1)

実施例 184 (化合物 194)

実施例 100 と同様にして、実施例 183 で得られた化合物 193 (21.7mg, 0.054 mmol)、オキサリルクロリド (0.25 ml) および 2-アミノエタノール (16 μL , 26.9 mmol) から、化合物 194 (7.3 mg, 30%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.34 (s, 9H), 2.17-2.28 (m, 3H), 2.54-2.82 (m, 2H), 3.34-3.46 (m, 3H), 3.72 (dd, $J = 4.0, 6.0$ Hz, 2H), 3.96 (br q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.32-7.34 (m, 5H)

実施例 185 (化合物 195)

工程 1 : 実施例 1 の工程 1 と同様にして、2-アセトキシ-1-インダノン (4.1 g, 21.6 mmol) およびチオセミカルバジド塩酸塩 (3.0 g, 23.7 mmol) から、2-アセトキシ-1-インダノン=チオセミカルバゾン (3.23g, 57%) を得た。

工程 2 : 実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 2-アセトキシ-1-インダノン=チオセミカルバゾン (335.5 mg, 1.27 mmol)、ピリジン (13 mL) およ

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

び無水酢酸(136 μ L, 1.53 mmol)から、3-アセチル-5-アミノスピロ [1, 3, 4-チアジアゾリン-2, 1'-インダン] -2'-イルアセテート(187.4 mg, 48%)を得た。

工程3：上記で得られた3-アセチル-5-アミノスピロ [1, 3, 4-チアジアゾリン-2, 1'-インダン] -2'-イルアセテート(163.8 mg)をジクロロメタン(2.0mL)に溶解し、ピリジン(520 μ L, 6.44 mmol)とピバロイルクロリド(661 μ L, 5.36mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロフォルム/酢酸エチル=3/2)にて精製し、ジアステレオマー混合物として化合物195(118.0 mg, 57%)を得た。

AP-MS (m/z) : 390 ($M^{+}+1$)

実施例186 (化合物196)

実施例185で得られた化合物195(90.3 mg, 0.233 mmol)を10%アンモニアのメタノール(4.8 mL)溶液に溶解し、室温で6時間放置した。反応液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロフォルム/酢酸エチル=3/2)にて精製し、ジアステレオマー混合物として化合物196(16.6 mg, 20%)を得た。

FAB-MS (m/z) : 348 ($M^{++}+1$)

実施例187 (化合物197)

工程1：実施例1の工程1と同様にして、4-アセトキシ-1-インダノン(2.51 g, 13.2 mmol)およびチオセミカルバジド塩酸塩(1.85 g, 14.5 mmol)から、4-アセトキシ-1-インダノン=チオセミカルバゾン (2.78 g, 80%)を得た。

工程2：実施例11と同様にして、上記で得られた4-アセトキシ-1-インダノン=チオセミカルバゾン(364.5 mg, 1.38 mmol)、無水酢酸(123 μ L, 1.38 mmol)およびピリジン(112 μ L, 1.38 mmol)から、化合物197(193.9 mg, 39%)を得た。

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.18 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.59-2.68 (m, 1H), 2.76-2.86 (m, 1H), 3.09-3.30 (m, 2H), 4.17 (br s, 2H), 6.99 (dd, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.31 (m, 2H)

実施例 188 (化合物 198)

実施例 15 と同様にして、実施例 187 で得られた化合物 197 (108.8 mg, 0.356 mmol)、ピリジン(346 μL , 4.28mmol)およびピバロイルクロリド(439 μL , 3.56 mmol)から、化合物 198 (136mg, 98%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.34 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.79-2.92 (m, 1H), 3.08-3.22 (m, 2H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 8.08 (br s, 1H)

実施例 189 (化合物 199)

実施例 186 と同様にして、実施例 188 で得られた化合物 198 (83.1 mg, 0.214 mmol)および 10%アンモニアのメタノール(4.2 mL)溶液から、化合物 199 (70.0 mg, 94%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.34 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.81-2.91 (m, 1H), 3.07-3.27 (m, 2H), 5.25 (br s, 1H), 6.62 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H)

実施例 190 (錠剤)

常法により、次の組成からなる錠剤を得る。

化合物 1	5mg
ラクトース	60mg
馬鈴薯デンプン	30mg
ポリビニルアルコール	2mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
タール色素	微量

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

産業上の利用可能性

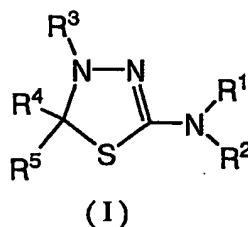
本発明により、ヒト悪性腫瘍、例えば乳癌、胃癌、卵巣癌、大腸癌、肺癌、脳腫瘍、喉頭癌、血液系の癌、膀胱癌および前立腺癌を含む尿生殖管の癌、腎癌、皮膚癌、肝癌、膵癌、子宮癌等の治療等に有用なチアジアソリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が提供される。また、チアジアソリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤が提供される。

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

請求の範囲

1. 一般式(I)



R¹ および R⁴ は同一または異なって、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリール

を表し、

R² は

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、

—C(=W)R⁶ [式中、

Wは

酸素原子または硫黄原子

を表し、

R⁶ は

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、

—NR⁷R⁸ (式中、

R⁷ および R⁸ は同一または異なって、

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基

を表すか、または

R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、

—OR⁹ (式中、

R⁹ は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアリール

を表す) または

—SR¹⁰ (式中、

R¹⁰ は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のアリール

を表す)

を表す]、

—NR¹¹R¹² {式中、

R¹¹ および R¹² は同一または異なって、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは

—C(=O)R¹³ [式中、

R¹³ は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、

—NR^{7A}R^{8A} (式中、R^{7A} および R^{8A} はそれぞれ前記 R⁷ および R⁸ と同義である) または

—OR^{9A} (式中、R^{9A} は前記 R⁹ と同義である)

を表す]

を表す} または

—SO₂R¹⁴ (式中、

R¹⁴ は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基

を表す)

を表すか、または

R¹ と R² が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

R⁵ は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリール

を表すか、または

R⁴ と R⁵ が一緒にあって

—(CR²⁸R²⁹)_{m1}—Q—(CR^{28A}R^{29A})_{m2}— {式中、

Q は

単結合、置換もしくは非置換のフェニレンまたはシクロアルキレン

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

を表し、

m1 および m2 は同一または異なって

0~4 の整数を表すが、m1 と m2 は同時に 0 とはならず、

R²⁸、R²⁹、R^{28A} および R^{29A} は同一または異なって、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、

—OR³⁰ [式中、

R³⁰ は

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、

—CONR³¹R³² (式中、

R³¹ および R³² は同一または異なって、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリール

を表す)、

—SO₂NR³³R³⁴ (式中、

R³³ および R³⁴ は同一または異なって、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリール

を表す) または

—COR³⁵ (式中、

R³⁵ は

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリール

を表す)

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

を表す]、

—NR³⁶R³⁷ [式中、

R³⁶ および R³⁷ は同一または異なって、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、

—COR³⁸ (式中、

R³⁸ は

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアリールアミノ

を表す) または

—SO₂R³⁹ (式中、

R³⁹ は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリール

を表す)

を表す] または

—CO₂R⁴⁰ (式中、

R⁴⁰ は

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリール

を表す)

を表し、

m1 または m2 が 2 以上の整数であるとき、それぞれの R²⁸、R²⁹、R^{28A}

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

および R^{29A} は同一でも異なってもよく、隣接するふたつの炭素原子に結合する R^{28} 、 R^{29} 、 R^{28A} および R^{29A} はそれぞれ一緒になって結合を形成してもよい} を表し、

R^3 は

水素原子または

$-C(=W^A)R^{6A}$ (式中、 W^A および R^{6A} はそれぞれ前記 W および R^6 と同義である)

を表す>

で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

2. R^4 が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリールであり、 R^5 が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリールであるか、または R^4 と R^5 が一緒になって $-(CR^{28}R^{29})_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2}-$ を表す請求の範囲 1 記載の抗腫瘍剤。

3. R^5 が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである請求の範囲 1 記載の抗腫瘍剤。

4. R^5 が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である請求の範囲 1 または 2 記載の抗腫瘍剤。

5. R^5 が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のチエニルである請求の範囲 1 または 2 記載の抗腫瘍剤。

6. R^4 が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲 1~5 のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

7. R^4 と R^5 が一緒になって $-(CR^{28}R^{29})_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2}-$ を表す請求の範囲 1 記載の抗腫瘍剤。

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

8. R^4 と R^5 が一緒になって $-(CH_2)_{m1}-Q-(CH_2)_{m2}-$ である請求の範囲 1 記載の抗腫瘍剤。

9. Q が置換もしくは非置換のフェニレンである請求の範囲 7 または 8 記載の抗腫瘍剤。

10. R^1 が水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲 1~9 のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

11. R^1 が水素原子である請求の範囲 1~9 のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

12. R^2 が $-C(=W)R^6$ である請求の範囲 1~11 のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

13. R^6 が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである請求の範囲 12 記載の抗腫瘍剤。

14. W が酸素原子である請求の範囲 12 または 13 記載の抗腫瘍剤。

15. R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する請求の範囲 1~9 のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

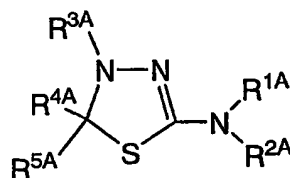
16. R^3 が $-C(=W^A)R^{6A}$ である請求の範囲 1~15 のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

17. R^{6A} が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである請求の範囲 16 記載の抗腫瘍剤。

18. R^{6A} が低級アルキルである請求の範囲 16 記載の抗腫瘍剤。

19. W^A が酸素原子である請求の範囲 16~18 のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

20. 一般式(IA)



(IA)

{式中、 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} および R^{5A} はそれぞれ前記 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

と同義であるが、

R^{2A}とR^{3A}が同一で-CONHR^{8B}（式中、R^{8B}は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す）であり、かつ

(i) R^{4A}が水素原子であるとき、または

(ii) R^{4A}またはR^{5A}の一方が置換もしくは非置換の低級アルキルであるとき、

R^{4A}またはR^{5A}の他方は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換の低級アルキニルのみを表す

[ただし

(a) R^{1A}、R^{2A}およびR^{3A}が水素原子であり、かつ

R^{4A}またはR^{5A}の一方がメチルであるとき、

R^{4A}またはR^{5A}の他方はフェニル、4-ニトロフェニル、4-アミノフェニル、4-ブロモフェニル、3-ニトロフェニルまたは4-メトキシ-3-ニトロフェニルではなく、

(b) R^{1A}およびR^{2A}が水素原子であり、R^{3A}がアセチルであり、

(i) かつR^{4A}またはR^{5A}の一方がメチルであるとき、

R^{4A}またはR^{5A}の他方はメチル、エチル、フェニル、4-メトキシフェニル、2-ナフチルスルホニルメチル、4-ブロモフェニルスルホニルメチルまたは4-クロロフェニルスルホニルメチルではなく、

(ii) かつR^{4A}が水素原子であるとき、

R^{5A}はフェニル、4-ニトロフェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、4-ジメチルアミノフェニルまたはピリジルではなく、

(c) R^{1A}が水素原子であり、R^{2A}およびR^{3A}がアセチルであり、

(i) かつR^{4A}またはR^{5A}の一方がメチルであるとき、

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

R^{4A}またはR^{5A}の他方はメチル、エチル、プロピル、ブチル、
ヘキシル、ヘプチル、フェニル、ベンジル、アセチルメチル、
tert-ブトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、
4-ブロモフェニルスルホニルメチル、4-ブロモフェニルスル
ホニルエチル、4-クロロフェニルスルホニルメチル、
3, 4-ジクロロフェニルスルホニルメチル、3, 4-ジクロロ
フェニルスルホニルエチル、3, 4-ジメチルフェニルスルホ
ニルメチル、フェニルスルホニルメチル、4-メチルフェニルスル
ホニルメチル、4-メチルフェニルスルホニルエチル、4-(ア
セチルアミノ)フェニルスルホニルエチル、2-(4-ブロモフェ
ニルスルホニル)-2-フェニルエチル、2-(4-メチルフェ
ニルチオ)-2-フェニルエチル、2-ナフチルスルホニルエチ
ル、2-ナフチルスルホニルメチル、フェネチル、3-ベンゾイ
ルオキシフェニル、2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3-
イル、2-フリル、5-ニトロ-2-フリル、5-メチル-2-
フリル、2-チエニル、5-クロロ-2-チエニル、3-アセト
キシフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、
4-フルオロフェニル、3-アセチルアミノフェニル、4-メト
キシフェニル、3-メトキシフェニル、4-エチルフェニル、
4-メチルフェニル、4-ブロモフェニル、4-ノニルオキシ
フェニル、4-フェニルフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、
1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル、4-(ベンゾイミダゾ
ール-2-イルアミノ)フェニル、4-(1-メチルベンゾイミダ
ゾール-2-イルアミノ)フェニル、3-ピリジル、2-ナフチ
ル、2-アセチルアミノ-4-アセチル-1, 3, 4-チアジア
ゾリン-5-イルまたは4-アセチルアミノフェニルスルホ
ニルメチルではなく、

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

- (ii) かつ R^{4A} または R^{5A} の一方がフェニルであるとき、
 R^{4A} または R^{5A} の他方はフェニル、4-メトキシフェニル、
3, 4-ジメトキシフェニル、4-ニトロフェニル、エトキシカルボニルメチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ブチルまたはアセチルアミノメチルではなく、
- (iii) かつ R^{4A} または R^{5A} の一方が2-アセトキシフェニルであるとき、
 R^{4A} または R^{5A} の他方は2-フェニルエテニルではなく、
- (iv) かつ R^{4A} が水素原子または4-メトキシフェニルであるとき、
 R^{5A} は4-メトキシフェニルではなく、
- (v) かつ R^{4A} が水素原子であるとき、
 R^{5A} はフェニル、4-ニトロフェニル、4-クロロフェニル、
4-ジメチルアミノフェニルまたはピリジルではなく、
- (vi) かつ R^{4A} と R^{5A} が一緒になって $-(CH_2)_{m1}-Q-(CH_2)_{m2}-$ （式中、 $m1$ 、 $m2$ および Q はそれぞれ前記と同義である）を表すとき、
 Q が単結合でありかつ $m1$ と $m2$ の合計が5であることはなく、
- (vii) かつ R^{4A} または R^{5A} の一方が1, 2, 3-トリアセトキシプロピルであるとき、
 R^{4A} または R^{5A} の他方は3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2-キノキサリニルではなく、
- (viii) かつ R^{4A} または R^{5A} の一方がエチルであるとき、
 R^{4A} または R^{5A} の他方はエチルではなく、
- (d) R^{1A} および R^{4A} が水素原子であり、かつ
- (i) R^{2A} および R^{3A} が同一でプロピオニルまたはベンゾイルであるとき、または
- (ii) R^{2A} がプロピオニルで R^{3A} がアセチルであるとき、
 R^{5A} はフェニルではなく、

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

- (e) R^{1A}およびR^{3A}が水素原子であり、
R^{2A}がアセチルであり、かつ
R^{4A}またはR^{5A}の一方がメチルであるとき、
R^{4A}またはR^{5A}の他方はフェニルまたは3, 4-ジクロロフェニル
スルホニルエチルではなく、
- (f) R^{1A}がフェニルであり、R^{2A}およびR^{3A}がアセチルであり、
(i) かつR^{4A}またはR^{5A}の一方がメチルであるとき、
R^{4A}またはR^{5A}の他方は4-アセトキシ-6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-3-イルまたは2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3-イルではなく、
(ii) かつR^{4A}がフェニルであるとき、
R^{5A}はフェニルではなく、
- (g) R^{1A}がメチルであり、R^{2A}およびR^{3A}がアセチルであり、
(i) かつR^{4A}が水素原子であるとき、
R^{5A}はフェニルではなく、
(ii) かつR^{4A}またはR^{5A}の一方がメチルであるとき、
R^{4A}またはR^{5A}の他方はエトキシカルボニルエチルまたはエトキシカルボニルプロピルではなく、
- (h) R^{1A}、R^{2A}およびR^{4A}がメチルであり、かつ
R^{5A}がピリジルであるとき、
R^{3A}は-COR^C（式中、R^Cはメチル、クロロメチル、メトキシ、
エトキシカルボニルメチルまたはエトキシカルボニルエチルを表す）ではなく、
- (j) R^{1A}またはR^{2A}の一方が水素原子であり、
R^{1A}またはR^{2A}の他方がエチルであり、かつ
R^{3A}が水素原子またはアセチルであるとき、
R^{4A}およびR^{5A}は同時にメチルではなく、

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

- (k) R^{1A}が4-クロロフェニルであり、
R^{2A}が水素原子であり、かつ
R^{4A}またはR^{5A}の一方がメチルであるとき、
R^{4A}またはR^{5A}の他方は(1-メチルベンゾイミダゾール-2-イルアミノ)フェニルではなく、かつ
R^{3A}はアセチルではなく、
- (m) R^{1A}がフェニル、4-クロロフェニル、4-メチルフェニルまたは4-メトキシフェニルであり、
R^{2A}が水素原子であり、かつ
R^{4A}およびR^{5A}がメチルであるとき、
R^{3A}はアセチル、4-クロロフェノキシアセチル、2-クロロフェノキシアセチル、3-メチルフェノキシアセチルまたはフェニルアミノカルボニルではなく、
- (n) R^{2A}およびR^{3A}がアセチルであり、
R^{4A}またはR^{5A}の一方がメチルであり、
(i) かつR^{4A}またはR^{5A}の他方が1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメチルであるとき、
R^{1A}はシクロヘキシル、ベンジル、フェニル、2-メチルフェニルまたは4-メトキシフェニルではなく、
(ii) かつR^{4A}またはR^{5A}の他方が2-メチルベンゾイミダゾール-1-イルメチルまたは2-エチルベンゾイミダゾール-1-イルメチルであるとき、
R^{1A}はシクロヘキシル、フェニルまたは4-ブロモフェニルではなく、
- (o) R^{1A}が水素原子であり、
R^{2A}がアセチルであり、かつ
R^{4A}およびR^{5A}がメチルであるとき、

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

R^{3A}はベンゾイルではなく、

(p) R^{1A}またはR^{2A}の一方が水素原子であり、

R^{1A}またはR^{2A}の他方がメチルであり、かつ

R^{4A}およびR^{5A}がともにメチルまたはエチルであるとき、

R^{3A}はアセチル、ベンゾイル、ピバロイル、3-ニトロベンゾイル、2-フルオロベンゾイル、4-フルオロベンゾイル、2-トリフルオロメチルベンゾイルまたは3-トリフルオロメチルベンゾイルではなく、

(q) R^{1A}がメチルであり、

R^{2A}がメチルアミノカルボニルであり、かつ

R^{4A}およびR^{5A}がともにメチルまたはエチルであるとき、

R^{3A}はアセチル、ベンゾイル、ピバロイル、2-フルオロベンゾイル、4-フルオロベンゾイル、2-トリフルオロメチルベンゾイル、3-トリフルオロメチルベンゾイルまたは4-トリフルオロメチルベンゾイルではない] } で表されるチアジアゾリン誘導体または

その薬理学的に許容される塩。

21. R^{4A} が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換の低級アルケニルであり、R^{5A} が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のアリールであるか、または R^{4A} と R^{5A} が一緒になって $-(CR^{28}R^{29})_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2}-$ (式中、R²⁸、R²⁹、R^{28A}、R^{29A}、m1、m2 および Q はそれぞれ前記と同義である) を表す請求の範囲 20 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

22. R^{5A} が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルである請求の範囲 20 記載の抗腫瘍剤。

23. R^{5A} が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

環基である請求の範囲 20 または 21 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

24. R^{5A} が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のチエニルである請求の範囲 20 または 21 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

25. R^{4A} が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲 20～24 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

26. R^{4A} が置換低級アルキルである請求の範囲 20～24 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

27. R^{4A} と R^{5A} が一緒になって $-(CR^{28}R^{29})_{m1}-Q-(CR^{28A}R^{29A})_{m2}-$ (式中、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{28A} 、 R^{29A} 、 $m1$ 、 $m2$ および Q はそれぞれ前記と同義である) を表す請求の範囲 20 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

28. R^{4A} と R^{5A} が一緒になって $-(CH_2)_{m1}-Q-(CH_2)_{m2}-$ (式中、 $m1$ 、 $m2$ および Q はそれぞれ前記と同義である) を表す請求の範囲 20 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

29. Q が置換もしくは非置換のフェニレンである請求の範囲 27 または 28 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

30. R^{1A} が水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲 20～29 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

31. R^{1A} が水素原子である請求の範囲 20～29 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

32. R^{2A} が $-C(=W)R^6$ (式中、 W および R^6 は前記と同義である) である請求の範囲 20～31 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

33. R^6 が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシ

WO 03/051854

PCT/JP02/12961

クロアルキルである請求の範囲 32 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

34. W が酸素原子である請求の範囲 32 または 33 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

35. R^{1A} と R^{2A} が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する請求の範囲 20~29 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

36. R^{3A} が $-C(=W^A)R^{6A}$ (式中、 W^A および R^{6A} は前記と同義である) である請求の範囲 20~35 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

37. R^{6A} が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである請求の範囲 36 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

38. R^{6A} が低級アルキルである請求の範囲 36 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

39. W^A が酸素原子である請求の範囲 36~38 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

40. 請求の範囲 20~39 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

41. 請求の範囲 20~39 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

42. 抗腫瘍剤の製造のための請求の範囲 20~39 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

43. 請求の範囲 20~39 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする悪性腫瘍の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12961

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D285/135, 417/04, 285/14, A61K31/433, 31/4439, 31/497, 31/5377, A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D285/135, 417/04, 285/14, A61K31/433, 31/4439, 31/497, 31/5377, A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4338449 A (ELI LILLY AND CO.), 06 July, 1982 (06.07.82), All pages (Family: none)	20, 22, 25-26, 30, 32-34, 36-39
X	M.A. Khalil, et al., Synthesis and antimicrobial evaluation of novel oxa(thia)diazolylquinolines and oxa(thia)diazepino[7,6-b]quinolines, Arch. Pharm. (Weinheim) 1993, Vol.326, pages 489 to 492; compounds 5a to 5d described on page 491	20, 23, 32-34, 36-40
X	Ahmed A. Farghaly, et al., Design and synthesis of some oxadiazolyl, thiadiazolyl, and thiazolyl derivatives of 1H-pyrazoles as anti-inflammatory antimicrobial agents, Arch.Pharm.Pharm.Med.Chem., 2000, Vol.333, No.2-3, pages 53 to 57; compounds 7a to 7c described on page 54	20, 23, 32-34, 36-40

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance"E" earlier document but published on or after the international filing
date"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 February, 2003 (05.02.03)Date of mailing of the international search report
01 April, 2003 (01.04.03)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12961

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	El-Sayada M. El-Khawass, et al., Synthesis of novel pyrazolylpyrazole, pyrazolylthiadiazole and pyrazolylthiazoline derivatives as potential anti-inflammatory agents, Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences, 1990, Vol.4, No.1, pages 77 to 79; compounds VIa to VI d described on page 79	20,23,30-34, 36-40
X	Hassan M. Mokhtar, et al., 3-(Ethoxycarbonyl)-2-methylpyrrole-5-carboxaldehyde as a versatile synthon for potential antibacterial agents, Bull. Pharm. Sci., Assiut University, 1995, Vol.18, No.2, pages 59 to 67; compounds VIIa, c, d, e described on page 64	20,23,30-34, 36-40
X	Chemical Abstracts, 1989, Vol.114, abstract No. 62034 & Khalil, Mounir A. et al., Synthesis of novel oxazolidine and thiadiazoline derivatives of 4(3H)-quinazolinone as potential anti-microbial agents, Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences, 1989, Vol.3, No.2, pages 221 to 224	20,23,30-34, 36-40
X	Chemical Abstracts, 1989, Vol.114, abstract No. 42661 & Awad, Laila L. et al., Synthesis of some 5-(2-phenyl-1,2,3-triazol-4-yl)-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazoles, Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences, 1989, Vol.3, No.2, pages 119 to 121	20,23,30-34, 36-39
X	Seham Y. Hassan, et al., Synthesis and reactions of 2-methyl-3-substituted pyrrole or (furan)-5-thiosemicarbazone derivatives, J.Saudi.Chem.Soc., 1999, Vol.3, No.2, pages 171 to 176; compounds 13 to 19 described on page 175	20,23-24,30
X	Tian-Bao Huang, et al., Reaction of schiff base of thiohydrazides with P(NR ₂) ₃ , Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 1997, Vol.122, pages 307 to 312; compound 5 described on page 309	20,30-34, 36-39
Y	Baerbel Schulze, et al., Acylation from thiocyanatovinylaldehyde thiosemicarbazones, Zeitschrift fuer Chemie, 1989, Vol.29, No.5, pages 166 to 167; compounds 3f, 3g described on page 167	1-11,16-31, 36-42
Y	JP 2000-204077 A (Warner-Lambert Co.), 25 July, 2000 (25.07.00), Claims 1, 21, 26 to 29 (Family: none)	1-11,16-31, 36-42
	JP 2000-229959 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.),	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12961

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4927822 A (FISONS PLC), 22 March, 1990 (22.03.90), & EP 217519 A1 & JP 62-53976 A	1-42
A	WO 01/56994 A1 (BIOGEN INC.), 09 August, 2001 (09.08.01), & AU 3474101 A	1-42
A	WO 93/22311 A1 (E.I. Du Pont de Nemours & Co.), 11 November, 1993 (11.11.93), & AU 4288293 A	1-42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12961

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 43

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 43 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO2/12961

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D285/135, 417/04, 285/14, A61K31/433, 31/4439, 31/497, 31/5377, A61P35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D285/135, 417/04, 285/14, A61K31/433, 31/4439, 31/497, 31/5377, A61P35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 4338449 A (ELI LILLY AND COMPANY) 1982.07.06 全頁を参照。 (ファミリーなし)	20, 22, 25-26, 30, 32-34, 36- 39
X	M. A. Khalil, et al., Synthesis and antimicrobial evaluation of novel oxa(thia)diazolylquinolines and oxa(thia)diazepino[7,6-b]quinolines, Arch. Pharm. (Weinheim) 1993, Vo. 326, p. 489-492 第491頁に記載の化合物 5a~5d等を参照。	20, 23, 32-34, 36-40

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.02.03

国際調査報告の発送日

01.04.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
榊原 貴子



4 P 3040

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO2/12961

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Ahmed A. Farghaly, et al., Design and synthesis of some oxadiazolyl, thiadiazolyl, and thiazolyl derivatives of 1H-pyrazoles as anti-inflammatory antimicrobial agents, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., 2000, Vol.333, No.2-3, p.53-57 第54頁に記載の化合物7a～7c等を参照。	20, 23, 32-34, 36-40
X	El-Sayada M. El-Khawass, et al., Synthesis of novel pyrazolylpyrazole, pyrazolylthiadiazole and pyrazolylthiazoline derivatives as potential anti-inflammatory agents, Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences, 1990, Vol.4, No.1, p.77-79 第79頁に記載の化合物V Ia～V Id等を参照。	20, 23, 30-34, 36-40
X	Hassan M. Mokhtar, et al., 3-(Ethoxycarbonyl)-2-methylpyrrole-5-carboxaldehyde as a versatile synthon for potential antibacterial agents, Bull. Pharm. Sci., Assiut University, 1995, Vol.18, No.2, p.59-67 第64頁に記載の化合物V I I a, c, d, e等を参照。	20, 23, 30-34, 36-40
X	Chemical Abstracts, 1989, Vol.114, abstract No.62034 &Khalil, Mounir A., et al., Synthesis of novel oxazolidine and thiadiazoline derivatives of 4(3H)-quinoxalinone as potential anti-microbial agents; Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences, 1989, Vol.3, No.2, p.221-224	20, 23, 30-34, 36-40
X	Chemical Abstracts, 1989, Vol.114, abstract No.42661 &Awad, Laila L., et al., Synthesis of some 5-(2-phenyl-1,2,3-triazol-4-yl)-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazoles, Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences, 1989, Vol.3, No.2, p.119-121	20, 23, 30-34, 36-40
X	Seham Y. Hassan, et al., Synthesis and reactions of 2-methyl-3-substituted pyrrole or (furan)-5-thiosemicarbazone derivatives, J. Saudi Chem. Soc., 1999, Vol.3, No.2, p.171-176 第175頁に記載の化合物13～19等を参照。	20, 23, 30-34, 36-39
	(以下、C欄の続きにも文献が列挙されている)	

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP02/12961

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Tian-Bao Huang, et al., Reaction of schiff base of thiohydrazides with P(NR ₂) ₃ , Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 1997, Vol.122, p.307-312 第309頁に記載の化合物5等を参照。	20, 23-24, 30
X	Baerbel Schulze, et al., Acylation from thiocyanatovinylaldehyde thiosemicarbazones, Zeitschrift fuer Chemie, 1989, Vol.29, No.5, p.166-167 第167頁に記載の化合物3 f, 3 g等を参照。	20, 30-34, 36-39
Y	JP 2000-204077 A (ワーナーランバート・カンパニー) 2000.07.25 請求項1, 21, 26-29等を参照。 (ファミリーなし)	1-11, 16-31, 36-42
Y	JP 2000-229959 A (住友製薬株式会社) 2000.08.22 請求項2等を参照。 (ファミリーなし)	1-11, 16-31, 36-42
A	US 4927822 A (FISONS PLC) 1990.03.22 &EP 217519 A1 &JP 62-53976 A	1-42
A	WO 01/56994 A1 (BIOGEN INC.) 2001.08.09 &AU 3474101 A	1-42
A	WO 93/22311 A1 (E. I. DUPONT) 1993.11.11 &AU 4288293 A	1-42

国際出願番号 PCT/JP02/12961

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 4 3 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 4 3 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17 条(2)(a)(i)及び P
CT 規則 39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係る
ものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしてい
ない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に
従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみにについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。